ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoRapid 100 unità/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina aspart* (equivalente a 3,5 mg). 1 flaconcino contiene 10 ml equivalenti a 1.000 unità .

*L'insulina aspart è prodotta da *Saccharomyces cerevisiae* con la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è limpida, incolore e acquosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NovoRapid è indicato per il trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La potenza degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina aspart, è espressa in unità,mentre la potenza dell'insulina umana è espressa in unità internazionali.

Il dosaggio di NovoRapid varia da paziente a paziente e deve essere determinato dal medico in base al fabbisogno del paziente. In genere questo medicinale deve essere utilizzato in associazione con l'insulina ad azione intermedia o prolungata. Inoltre NovoRapid può essere usato per infusione continua sottocutanea di insulina (CSII) con microinfusori o può essere somministrato per via endovenosa da personale sanitario. Per raggiungere un controllo glicemico ottimale si raccomandano il monitoraggio della glicemia e gli aggiustamenti della dose.

Il fabbisogno individuale di insulina negli adulti e nei bambini è compreso in genere tra 0,5 e 1,0 unità/kg/giorno. In un regime terapeutico basal-bolus, il 50-70% di questo fabbisogno può essere fornito da NovoRapid e il resto dall'insulina ad azione intermedia o prolungata.

Un aggiustamento posologico può rendersi necessario quando i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

Popolazioni particolari

Pazienti più anziani (≥ 65 anni)
NovoRapid può essere usato nei pazienti più anziani.
Nei pazienti più anziani occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di insulina aspart su base individuale.

Insufficienza renale ed epatica
L'insufficienza renale o epatica può ridurre il fabbisogno di insulina del paziente.
Nei pazienti con insufficienza renale o epatica occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di insulina aspart su base individuale.

Popolazione pediatrica

NovoRapid può essere usato in bambini dall'età di 2 anni in poi e adolescenti preferendolo all'insulina umana solubile quando un inizio rapido dell'azione potrebbe essere benefico (vedere paragrafo 5.1 e 5.2). Ad esempio, al momento delle iniezioni in corrispondenza dei pasti.

La sicurezza e l'efficacia di NovoRapid nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non è stata stabilita. Non sono disponibili dati

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Nel trasferimento da altri medicinali insulinici, può essere necessario l'aggiustamento della dose di NovoRapid e dell'insulina basale. NovoRapid inizia ad agire più rapidamente e ha una durata d'azione più breve rispetto all'insulina umana solubile. Quando la soluzione viene iniettata per via sottocutanea nella parete addominale, inizierà ad agire entro 10-20 minuti dall'iniezione. L'effetto massimo si riscontra tra 1 e 3 ore dopo l'iniezione. La durata dell'azione è compresa tra le 3 e le 5 ore.

Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia durante il trasferimento e nelle prime settimane successive ad esso (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

NovoRapid è un analogo dell'insulina ad azione rapida.
NovoRapid viene somministrato per iniezione sottocutanea nella parete addominale, nella coscia, nella parte superiore del braccio, nella regione deltoidea o nel gluteo. Le sedi di iniezione devono essere sempre ruotate all'interno della stessa regione per ridurre il rischio di lipodistrofia. L'iniezione sottocutanea nella parete addominale assicura un assorbimento più rapido rispetto ad altri siti di iniezione. Rispetto all'insulina umana solubile la maggiore rapidità di azione di NovoRapid è mantenuta indipendentemente dal sito di iniezione. La durata dell'azione varia in base alla dose, alla sede di iniezione, al flusso ematico, alla temperatura e al livello di attività fisica.

Grazie alla maggiore rapidità di azione, NovoRapid deve essere generalmente somministrato immediatamente prima di un pasto. Quando necessario può essere somministrato subito dopo un pasto.

Somministrazione con una siringa
NovoRapid flaconcini richiedono l'uso di siringhe per l'insulina con corrispondente scala graduata.

NovoRapid flaconcino è fornito di un foglio illustrativo con dettagliate istruzioni per l'uso da seguire.

Infusione continua sottocutanea di insulina (CSII)
NovoRapid può essere usato per CSII con microinfusori adatti all'infusione di insulina. La CSII deve essere praticata nella parete addominale. Il sito di infusione deve essere ruotato.

Quando NovoRapid è usato con i microinfusori per l'insulina, non deve essere miscelato con nessun altro medicinale insulinico.

I pazienti che praticano CSII devono ricevere istruzioni complete sull'uso dei microinfusori e sull'uso corretto del serbatoio e del tubo per il microinfusore (vedere paragrafo 6.6). Il set per l'infusione (tubo e cannula) deve essere cambiato seguendo le istruzioni allegate al set di infusione.

I pazienti che assumono NovoRapid per CSII devono avere a disposizione un altro metodo di somministrazione di insulina da usare nel caso di guasti a carico del microinfusore.

Uso endovenoso
Se necessario, NovoRapid può essere somministrato per via endovenosa da personale sanitario.

Per uso endovenoso, i sistemi di infusione con NovoRapid 100 unità/ml alle concentrazioni di insulina aspart da 0,05 unità/ml a 1,0 unità/ml in soluzioni di infusione al 0,9% di cloruro di sodio, 5% di destrosio o 10% di destrosio, al 40 mmol/l di cloruro di potassio, sono stabili a temperatura ambiente per 24 ore usando sacche per infusione in polipropilene.

Benché stabile nel tempo, una certa quantità di insulina sarà inizialmente assorbita dal materiale della sacca da infusione. Durante l'infusione di insulina è necessario monitorare la glicemia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' necessario consultare il medico prima di effettuare viaggi in paesi con un diverso fuso orario poiché questo può significare che il paziente debba assumere insulina e pasti in orari diversi.

Iperglicemia

Una posologia inadeguata o l'interruzione del trattamento, specialmente nel diabete tipo 1 può portare ad iperglicemia e a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi dell'iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetonemico. Nel diabete tipo 1, le iperglicemie non trattate potrebbero condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Ipoglicemia

L'omissione di un pasto o un'imprevista attività fisica intensa può portare all'ipoglicemia.

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico. In caso di ipoglicemia o sospetto di ipoglicemia NovoRapid non deve essere iniettato. Dopo la stabilizzazione della glicemia del paziente deve essere considerato l'aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

I pazienti che hanno riscontrato un notevole miglioramento del controllo della glicemia, ad esempio con il trattamento insulinico intensivo, devono essere informati che potrebbero andare incontro ad un cambiamento nella capacità di avvertire i sintomi premonitori dell'ipoglicemia. I comuni sintomi di allarme possono non presentarsi più nei pazienti con diabete di lunga durata.

Una conseguenza delle proprietà farmacodinamiche degli analoghi dell'insulina ad azione rapida è che in caso di ipoglicemia, questa si potrebbe presentare più precocemente dopo l'iniezione rispetto all'insulina umana solubile.

Poiché NovoRapid deve essere somministrato nella immediata vicinanza di un pasto bisogna tenere in considerazione la rapidità con la quale il medicinale agisce in presenza di malattie o di trattamenti farmacologici concomitanti che rallentano l'assorbimento del cibo.

Le malattie concomitanti, specialmente le infezioni e gli stati febbrili, aumentano in genere il fabbisogno di insulina del paziente. Malattie concomitanti del rene, fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l'ipofisi o la tiroide possono richiedere una modifica della dose di insulina.

Quando i pazienti cambiano il tipo di insulina utilizzata, i sintomi iniziali della ipoglicemia possono

1

cambiare o essere meno pronunciati rispetto a quelli manifestati durante il trattamento precedente.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. I cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo, origine (animale, insulina umana o analogo dell'insulina umana) e/o metodo di produzione (DNA ricombinante oppure insulina di origine animale) possono rendere necessaria una modifica della dose. Nei pazienti trasferiti a NovoRapid da un altro tipo di insulina potrebbe verificarsi la necessità di aumentare il numero di iniezioni giornaliere o di modificare la dose rispetto a quello adottato con le insuline da loro precedentemente usate. Se è necessario aggiustare la dose, ciò può avvenire con la prima dose o durante le prime settimane o i primi mesi.

Reazioni al sito di iniezione

Come in ogni terapia insulinica, si possono verificare reazioni nel sito di iniezione che comprendono dolore, arrossamenti, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito. La rotazione continua del sito di iniezione entro la stessa area riduce il rischio di sviluppare queste reazioni. Le reazioni di solito si risolvono nell'arco di pochi giorni o poche settimane. In rare occasioni, le reazioni al sito di iniezione possono richiedere l'interruzione del trattamento con NovoRapid.

Associazione di NovoRapid con pioglitazone

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l'uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e NovoRapid in associazione. Se il trattamento in associazione è utilizzato, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi un peggioramento dei sintomi.

Anticorpi anti-insulina

La somministrazione di insulina può causare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento della dose di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Numerosi medicinali sono noti influenzare il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno di insulina del paziente:
i farmaci antidiabetici orali, gli inibitori delle monoamminoossidasi (IMAO), i beta- bloccanti, gli inibitori degli enzimi convertitori dell'angiotensina (ACE-inibitori), i salicilati, gli steroidi anabolizzanti e le sulfonamidi.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno di insulina del paziente:
i contraccettivi orali, le tiazidi, i glucocorticoidi, gli ormoni tiroidei, i farmaci simpaticomimetici, l'ormone della crescita e il danazolo.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

Octreotide e lanreotide possono sia aumentare che ridurre il fabbisogno insulinico.

L'alcool può intensificare o ridurre l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

1

Gravidanza

NovoRapid (insulina aspart) può essere usato in gravidanza. I dati provenienti da due studi clinici randomizzati (rispettivamente 322 e 27 gravidanze esposte) indicano assenza di effetti indesiderati dell'insulina aspart sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato rispetto all'insulina umana (vedere paragrafo 5.1).

Si raccomanda di intensificare il controllo della glicemia ed il monitoraggio delle donne diabetiche durante la gravidanza (diabete tipo 1, diabete tipo 2 o diabete gestazionale) e durante la sua pianificazione. Il fabbisogno di insulina in genere diminuisce nel primo trimestre e aumenta successivamente nel secondo e terzo trimestre. Dopo il parto, normalmente il fabbisogno insulinico torna rapidamente ai valori precedenti la gravidanza.

Allattamento

Non esistono limitazioni per la terapia con NovoRapid durante l'allattamento. La terapia a base di insulina nella donna che allatta non implica rischi per il bambino. Tuttavia, potrebbe essere necessario modificare il dosaggio di NovoRapid.

Fertilità

Studi sulla riproduzione negli animali non hanno indicato alcuna differenza tra l'insulina aspart e l'insulina umana per quanto riguarda la fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente può ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze deve essere sconsigliata la guida.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate nei pazienti in terapia con NovoRapid sono soprattutto riconducibili all'effetto farmacologico dell'insulina.

L'ipoglicemia è la reazione avversa più frequentemente riportata durante il trattamento. Le frequenze dell'ipoglicemia variano con la popolazione dei pazienti, il regime della dose e il controllo del livello della glicemia (vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate).

All'inizio del trattamento con l'insulina possono verificarsi alterazione della rifrazione, edema e reazioni al sito di iniezione (dolore, arrossamento, prurito, infiammazione, livido, gonfiore e prurito al sito di iniezione). Queste reazioni sono di solito di natura transitoria. Un rapido miglioramento nel controllo della glicemia può essere associato a neuropatia acuta dolorosa che di norma è reversibile. Intensificazione della terapia insulinica con un brusco miglioramento del controllo glicemico può essere associato ad un peggioramento temporaneo della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio di progressione della retinopatia diabetica.

Tabella delle reazioni avverse

1

Le reazioni avverse elencate di seguito sono basate su dati clinici e classificate in base alla frequenza e secondo la Classificazione per sistemi e organi MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 e <1/10); non comune (≥1/1.000 e < 1/100); raro (≥1/10.000 e < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario	Non comune – Orticaria, rash, eruzioni
	Molto raro – Reazioni anafilattiche*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune – Ipoglicemia*
Patologie del sistema nervoso	Raro – Neuropatia periferica (neuropatia dolorosa)
Patologie dell'occhio	Non comune - Alterazione della rifrazione
	Non comune - Retinopatia diabetica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune - Lipodistrofia *
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune – Reazioni al sito di iniezione
	Non comune - Edema

* vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni anafilattiche:
Il verificarsi di reazioni di ipersensibilità generalizzata (inclusi rash cutaneo generalizzato, prurito, sudorazione, disturbi gastrointestinali, edema angioneurotico, difficoltà nella respirazione, palpitazioni e ipotensione) è molto raro, ma può essere potenzialmente pericoloso per la vita.

Ipoglicemia:
L'ipoglicemia è la reazione avversa riportata più di frequente. Essa può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia solitamente si manifestano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

Durante le sperimentazioni cliniche, la frequenza del'ipoglicemia varia con la popolazione dei pazienti, il regime della dose e il controllo del livello glicemico. Negli studi clinici, il numero totale di ipoglicemie non differisce tra i pazienti trattati con insulina aspart rispetto all'insulina umana.

Lipodistrofia:
La lipodistrofia (incluso lipoipertrofia, lipoatrofia) può verificarsi nel sito di iniezione. Una continua rotazione del sito di iniezione all'interno della particolare area di iniezione a riduce il rischio di sviluppo di queste reazioni.

Popolazione pediatrica

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nella popolazione pediatrica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Altre popolazioni particolari

1

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti più anziani e in pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio per l'insulina, tuttavia, l'ipoglicemia può svilupparsi in fasi sequenziali se sono state somministrate dosi troppo elevate rispetto al fabbisogno del paziente:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati mediante somministrazione orale di glucosio o prodotti zuccherati. Si raccomanda pertanto ai pazienti diabetici di portare sempre con sé prodotti zuccherati
- Gli episodi ipoglicemici gravi, in cui il paziente perde conoscenza, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona esperta oppure mediante glucosio somministrato per via endovenosa da un operatore sanitario. Somministrare anche il glucosio per via endovenosa se il paziente non reagisce al glucagone entro 10-15 minuti. Quando il paziente riprende conoscenza, si raccomanda la somministrazione di carboidrati orali per evitare una ricaduta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali usati nel diabete. Insuline e analoghi per uso iniettabile, ad azione rapida. Codice ATC: A10AB05.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina aspart è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato.

NovoRapid presenta una rapidità di azione maggiore rispetto all'insulina umana solubile e determina una concentrazione minore di glucosio, in base a valutazioni effettuate nelle prime quattro ore dopo i pasti. NovoRapid ha una durata di azione più breve rispetto all'insulina umana solubile dopo l'iniezione sottocutanea.

1

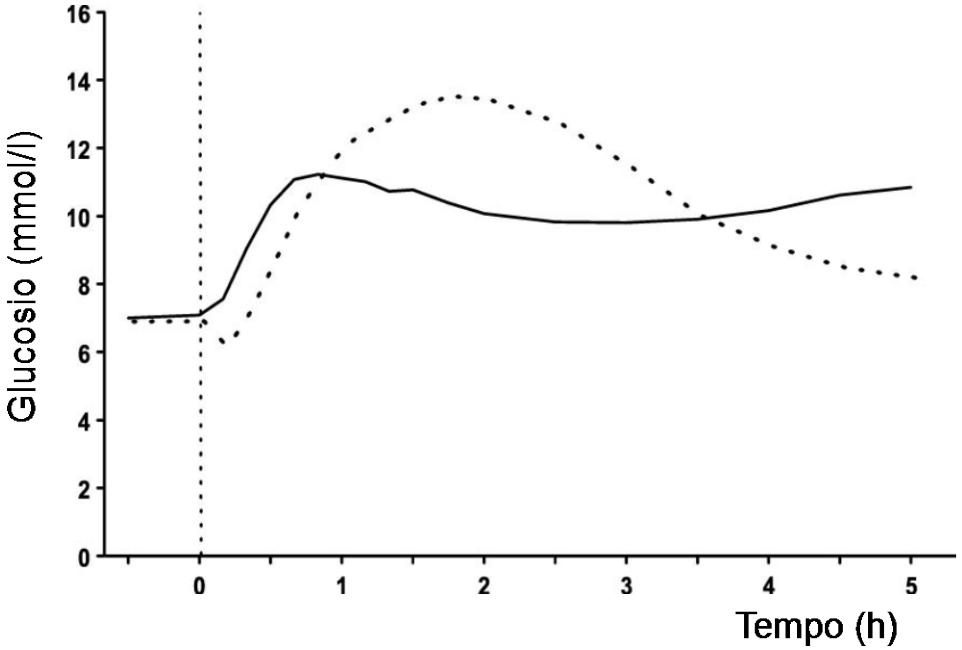


Fig. I. Concentrazioni ematiche di glucosio dopo una singola dose pre-prandiale di NovoRapid iniettato subito prima di un pasto (curva continua) o di insulina umana solubile somministrata 30 minuti prima di un pasto (curva tratteggiata) in pazienti con diabete mellito di tipo 1.

Quando viene iniettato per via sottocutanea, NovoRapid inizierà ad agire da 10 a 20 minuti dall'iniezione. L'effetto massimo si riscontra tra 1 e 3 ore dopo l'iniezione. La durata dell'azione è compresa tra le 3 e le 5 ore.

Efficacia clinica

Sperimentazioni cliniche effettuate su pazienti affetti da diabete di tipo 1 hanno dimostrato un più basso livello ematico di glucosio dopo i pasti con NovoRapid rispetto all'insulina umana solubile (Fig. I). In due sperimentazioni a lungo termine in aperto effettuate rispettivamente su 1.070 e 884 pazienti affetti da diabete di tipo 1, NovoRapid ha mostrato una diminuzione dell'emoglobina glicosilata di una percentuale dello 0,12 [95% C.I. 0,03; 0,22] e dello 0,15 [95% C.I. 0,05; 0,26] rispetto all'insulina umana: si tratta di una differenza di significato clinico dubbio.

Sperimentazioni cliniche condotte su pazienti affetti da diabete tipo 1 hanno dimostrato un minore rischio di ipoglicemia notturna con insulina aspart rispetto all'insulina umana solubile. Il rischio di ipoglicemia diurna non aumenta in modo significativo.

Popolazioni particolari

Persone più anziane (≥ 65 anni)
Uno studio randomizzato di farmacocinetica e farmacodinamica, in doppio cieco cross-over, di confronto tra insulina aspart e insulina umana è stato condotto su pazienti più anziani con diabete tipo 2 (19 pazienti di età compresa tra 65 e 83 anni, età media 70 anni). Le differenze relative nelle proprietà farmacodinamiche (GIR_{max},$AUC_{GIR,\ 0\text{-}120\ min}$) tra insulina aspart e insulina umana nei pazienti più anziani erano simili a quelle osservate in soggetti sani e in soggetti più giovani con diabete.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati uno studio clinico che ha confrontato l'insulina umana solubile pre-prandiale con l'insulina aspart post-prandiale in bambini piccoli (20 pazienti dai 2 a meno di 6 anni, studiati per 12 settimane tra i quali quattro avevano meno di 4 anni) ed uno studio farmacodinamico/farmacocinetico a singola dose in bambini (6-12 anni) e adolescenti (13-17 anni). Il profilo farmacodinamico dell'insulina aspart nei bambini è risultato simile a quello osservato negli adulti.

1

Gravidanza

Uno studio clinico di confronto tra la sicurezza e l'efficacia dell'insulina aspart e dell'insulina umana nel trattamento di donne in gravidanza con diabete tipo 1 (322 gravidanze esposte (insulina aspart: 157; insulina umana:165)) indicano l'assenza di effetti indesiderati con insulina aspart sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.
Inoltre, i dati provenienti da uno studio clinico che include 27 donne con diabete gestazionale randomizzate a trattamento con insulina aspart versus insulina umana (insulina aspart: 14; insulina umana:13), hanno mostrato profili di sicurezza simili tra i trattamenti.

L'insulina aspart a parità di concentrazione (molarità) è equipotente all'insulina umana solubile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento, distribuzione ed eliminazione

In NovoRapid la sostituzione dell'aminoacido prolina con l'acido aspartico in posizione B28 riduce la tendenza a formare esameri come accade invece con l'insulina umana solubile. NovoRapid viene pertanto assorbito più rapidamente dallo strato sottocutaneo rispetto all'insulina umana solubile.

Il tempo di massima concentrazione è, in media, pari alla metà di quello dell'insulina umana solubile. In media, nei pazienti diabetici di tipo 1, la massima concentrazione plasmatica di 492±256 pmol/l è stata raggiunta 40 (intervallo interquartile: 30-40) minuti dopo la somministrazione per via sottocutanea di una dose di 0,15 unità/kg di peso corporeo. Il ritorno dell'insulina alla concentrazione basale è avvenuta circa 4 o 6 ore dopo la somministrazione della dose. La velocità di assorbimento è stata leggermente inferiore nei pazienti diabetici di tipo 2, con conseguente abbassamento della C_{max} (352±240 pmol/l) e ritardo nel t_{max} (60 (intervallo interquartile: 50-90) minuti). La variabilità intra-individuale nel tempo di massima concentrazione è significativamente inferiore con NovoRapid rispetto all'insulina umana solubile, mentre la variabilità intra-individuale nella C_{max} con NovoRapid è maggiore.

Popolazioni particolari

Persone più anziane (≥ 65 anni)
Le differenze relative nelle proprietà farmacocinetiche tra insulina aspart e insulina umana solubile in soggetti più anziani (65-83 anni, età media 70 anni) con diabete tipo 2 erano simili a quelle osservate in soggetti sani ed in soggetti più giovani con diabete. Nei soggetti più anziani è stata osservata una diminuzione della velocità di assorbimento, con un t_{max} ritardato pari a 82 (intervallo interquartile: 60-120 minuti), mentre la C_{max} era simile a quella osservata nei soggetti più giovani con diabete tipo 2 e leggermente inferiore rispetto a quella osservata nei soggetti con diabete tipo 1.

Insufficienza epatica
Uno studio di farmacocinetica a dose singola di insulina aspart è stato condotto in 24 soggetti con funzionalità epatica che variava da normale a gravemente compromessa. In soggetti con insufficienza epatica, la velocità di assorbimento risultava diminuita e più variabile, con un t_{max} ritardato, da circa 50 min nei soggetti con funzionalità epatica normale fino a 85 min nei soggetti con disfunzione epatica moderata e grave. I valori di AUC, C_{max} e CL/F erano simili nei soggetti con una ridotta funzionalità epatica rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale.

Insufficienza renale
Uno studio di farmacocinetica a dose singola di insulina aspart è stato condotto in 18 soggetti con funzione renale che variava da normale a gravemente compromessa. Non è stato rilevato alcun apparente effetto dei valori di clearance della creatinina su AUC, C_{max}, CL/F e t_{max} dell'insulina aspart. I dati nei soggetti con insufficienza renale moderata e grave erano limitati. Non sono stati studiati soggetti con insufficienza renale che necessitano di trattamento di dialisi.
Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di NovoRapid sono state studiate in bambini (6-12 anni) ed adolescenti (13-17 anni) con diabete di tipo I. L'insulina aspart è stata rapidamente assorbita in entrambi i gruppi di età con un t_{max} simile a quella degli adulti. Tuttavia, i gruppi di età hanno mostrato una diversa $C_{max,}$ sottolineando l'importanza della individualizzazione del dosaggio di NovoRapid.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology , tossicità a dosi ripetute, genotossicità,tossicità riproduttiva e sviluppo.

Nei test *in vitro,* compresi il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e IGF-1 e gli effetti sulla crescita delle cellule, il comportamento dell'insulina aspart è stato molto simile a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano, inoltre, che la dissociazione del legame al recettore dell'insulina aspart è equivalente a quella dell'insulina umana. Gli studi sulla tossicità acuta con l'insulina aspart a un mese e a 12 mesi, non hanno fornito dati di rilevanza clinica sulla tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo
Fenolo
Metacresolo
Zinco cloruro
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio cloruro
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte a NovoRapid possono causare la degradazione dell'insulina aspart, ad esempio medicinali contenenti tioli o solfiti.
Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto l'insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) e i fluidi per infusione come descritto nel paragrafo 4.2.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 30 mesi.

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: il prodotto deve essere conservato per un massimo di 4 settimane. Conservare sotto 30°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non refrigerare. Non congelare.

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: conservare sotto 30 °C. Non refrigerare. Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 ml di soluzione in un flaconcino (vetro di tipo I) chiuso con un disco (gomma di bromobutile/polisoprene) ed un cappuccio di protezione in plastica con chiusura di sicurezza.

Confezioni da 1 e 5 flaconcini da 10 ml e una confezione multipla da 5 x (1 x 10 ml) flaconcini. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Gli aghi e le siringhe non devono essere condivisi.

Non usare il medicinale se nota che la soluzione non appare limpida, incolore e acquosa.

NovoRapid che è stato congelato non deve essere usato.

NovoRapid può essere utilizzato in microinfusori (CSII) come descritto nel paragrafo 4.2. I tubi, la cui superficie interna è composta da polietilene o poliolefina sono stati valutati e trovati compatibili con l'uso dei microinfusori.

Il paziente deve essere avvertito di gettare l'ago dopo ogni iniezione.

Qualsiasi medicinale non utilizzato e i rifiuti devono essere smaltiti secondo la normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S, Novo Allè, DK-2880 Bagsværd, Danimarca

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/119/001
EU/1/99/119/008
EU/1/99/119/015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 7 Settembre 1999
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali http://www.ema.europa.eu.

1

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoRapid Penfill 100 unità/ml soluzione iniettabile in cartuccia

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina aspart* (equivalente a 3,5 mg). 1 cartuccia contiene 3 ml equivalenti a 300 unità.

* L'insulina aspart è prodotta da *Saccharomyces cerevisiae* con la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in cartuccia. Penfill.

La soluzione è limpida, incolore e acquosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NovoRapid è indicato per il trattamento del diabete mellito in adulti e adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La potenza degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina aspart, è espressa in unità,mentre la potenza dell'insulina umana è espressa in unità internazionali.

Il dosaggio di NovoRapid varia da paziente a paziente e deve essere determinato dal medico in base al fabbisogno del paziente. In genere questo medicinale deve essere utilizzato in associazione con l'insulina ad azione intermedia o prolungata. Inoltre NovoRapid può essere usato per infusione continua sottocutanea di insulina (CSII) con microinfusori o può essere somministrato per via endovenosa da personale sanitario. Per raggiungere un controllo glicemico ottimale si raccomandano il monitoraggio della glicemia e gli aggiustamenti della dose.

Il fabbisogno individuale di insulina negli adulti e nei bambini è compreso in genere tra 0,5 e 1,0 unità/kg/giorno. In un regime terapeutico basal-bolus il 50 - 70% di questo fabbisogno può essere fornito da NovoRapid e il resto dall'insulina ad azione intermedia o prolungata.

Un aggiustamento posologico può rendersi necessario quando i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

Popolazioni particolari

Persone più anziane (≥ 65 anni)
NovoRapid può essere usato in pazienti più anziani.
Nei pazienti più anziani occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di insulina aspart su base individuale.

Insufficienza renale ed epatica
L'insufficienza renale o epatica può ridurre il fabbisogno di insulina del paziente.
Nei pazienti con insufficienza renale o epatica occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di insulina aspart su base individuale.

Popolazione pediatrica

NovoRapid può essere usato in bambini dall'età di 2 anni in poi e adolescenti preferendolo all'insulina umana solubile quando un inizio rapido dell'azione potrebbe essere benefico (vedere paragrafo 5.1 e 5.2). Ad esempio, al momento delle iniezioni in corrispondenza dei pasti.

La sicurezza e l'efficacia di NovoRapid nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non è stata stabilita. Non sono disponibili dati.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Nel trasferimento da altri medicinali insulinici, può essere necessario l'aggiustamento della dose di NovoRapid e dell'insulina basale. NovoRapid inizia ad agire più rapidamente e ha una durata d'azione più breve rispetto all'insulina umana solubile. Quando la soluzione viene iniettata per via sottocutanea nella parete addominale, inizierà ad agire entro 10-20 minuti dall'iniezione. L'effetto massimo si riscontra tra 1 e 3 ore dopo l'iniezione. La durata dell'azione è compresa tra le 3 e le 5 ore.

Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia durante il trasferimento e nelle prime settimane successive ad esso (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

NovoRapid è un analogo dell'insulina ad azione rapida.
NovoRapid viene somministrato con una iniezione sottocutanea nella parete addominale, nella coscia, nella parte superiore del braccio, nella regione deltoidea o nel gluteo. Le sedi di iniezione devono essere sempre ruotate all'interno della stessa regione per ridurre il rischio di lipodistrofia. La somministrazione per via sottocutanea nella parete addominale assicura un assorbimento più rapido rispetto alle altre sedi di iniezione. Rispetto all'insulina umana solubile la maggiore rapidità di azione di NovoRapid è mantenuta indipendentemente dal sito di iniezione La durata dell'azione varia in base alla dose, alla sede di iniezione, al flusso ematico, alla temperatura e al livello di attività fisica.

Grazie alla maggiore rapidità di azione, NovoRapid deve essere generalmente somministrato immediatamente prima di un pasto. Quando necessario può essere somministrato subito dopo un pasto.

Somministrazione con sistema di somministrazione per l'insulina
NovoRapid Penfill è progettato per essere usato con sistema di somministrazione per l'insulina e aghi NovoFine o NovoTwist.

NovoRapid Penfill è fornito di un foglio illustrativo con dettagliate istruzioni per l'uso da seguire.

Infusione continua sottocutanea di insulina (CSII)
NovoRapid può essere usato per CSII con microinfusori adatti all'infusione di insulina. La CSII deve essere praticata nella parete addominale. Il sito di infusione deve essere ruotato.

Quando NovoRapid è usato con i microinfusori per l'insulina non deve essere miscelato con altri medicinali insulinici.

I pazienti che praticano CSII devono ricevere istruzioni complete sull'uso dei microinfusori e sull'uso corretto del serbatoio e del tubo per il microinfusore (vedere paragrafo 6.6). Il set per l'infusione (tubo e cannula) deve essere cambiato seguendo le istruzioni allegate al set di infusione.

I pazienti che assumono NovoRapid per CSII devono avere a disposizione un altro metodo di

1

somministrazione di insulina da usare nel caso di guasti a carico del microinfusore.

Uso endovenoso
Se necessario, NovoRapid può anche essere somministrato per via endovenosa da personale sanitario.

Per l'uso endovenoso, i sistemi di infusione con NovoRapid 100 unità/ml alle concentrazioni di insulina aspart da 0,05 unità/ml a 1,0 unità/ml in soluzioni di infusione al 0,9% di cloruro di sodio, 5% di destrosio o 10% di destrosio, al 40 mmol/l di cloruro di potassio, sono stabili a temperatura ambiente per 24 ore usando sacche per infusione in polipropilene.

Benché stabile nel tempo, una certa quantità di insulina sarà inizialmente assorbita dal materiale della sacca da infusione. Durante l'infusione di insulina è necessario monitorare la glicemia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' necessario consultare il medico prima di effettuare viaggi in paesi con un diverso fuso orario poiché questo può significare che il paziente debba assumere insulina e pasti in orari diversi.

Iperglicemia

Una posologia inadeguata o l'interruzione del trattamento, specialmente nel diabete tipo 1, può portare ad iperglicemia e a chetoacidosi diabetica.
I primi sintomi dell'iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetonemico. Nel diabete tipo 1, le iperglicemie non trattate potrebbero condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Ipoglicemia

L'omissione di un pasto o un'imprevista attività fisica intensa può portare all'ipoglicemia.

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico . In caso di ipoglicemia o sospetto di ipoglicemia, NovoRapid non deve essere iniettato. Dopo la stabilizzazione della glicemia del paziente deve essere considerato l'aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

I pazienti che hanno riscontrato un notevole miglioramento del controllo della glicemia, ad esempio con il trattamento insulinico intensivo, devono essere informati che potrebbero andare incontro ad un cambiamento nella capacità di avvertire i sintomi premonitori dell'ipoglicemia. I comuni sintomi di allarme possono non presentarsi più nei pazienti con diabete di lunga durata.

Una conseguenza delle proprietà farmacodinamiche degli analoghi dell'insulina ad azione rapida è che in caso di ipoglicemia, questa si potrebbe presentare più precocemente dopo l'iniezione rispetto all'insulina umana solubile.

Poiché NovoRapid deve essere somministrato nella immediata vicinanza di un pasto bisogna tenere in considerazione la rapidità con la quale il medicinale agisce in presenza di malattie o di trattamenti farmacologici concomitanti che rallentano l'assorbimento del cibo.

Le malattie concomitanti, specialmente le infezioni e gli stati febbrili, aumentano in genere il fabbisogno di insulina del paziente. Malattie concomitanti del rene, fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l'ipofisi o la tiroide possono richiedere una modifica della dose di insulina.

1

Quando i pazienti cambiano il tipo di insulina utilizzata i sintomi iniziali della ipoglicemia possono cambiare o essere meno pronunciati rispetto a quelli manifestati durante il trattamento precedente.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. I cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo, origine (animale, insulina umana o analogo dell'insulina umana) e/o metodo di produzione(DNA ricombinante oppure insulina di origine animale) possono implicare la modifica della dose. Nei pazienti trasferiti a NovoRapid da un altro tipo di insulina potrebbe verificarsi la necessità di aumentare il numero di iniezioni giornaliere o di modificare il dosaggio rispetto a quello adottato con le insuline da loro precedentemente usate. Se è necessario aggiustare la dose, ciò può avvenire alla prima dose o durante le prime settimane o i primi mesi.

Reazioni al sito di iniezione

Come in ogni terapia insulinica, si possono verificare reazioni nel sito di iniezione che comprendono dolore, arrossamenti, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito. La rotazione continua del sito di iniezione entro la stessa area riduce il rischio di sviluppare queste reazioni. Le reazioni di solito si risolvono nell'arco di pochi giorni o poche settimane. In rare occasioni, le reazioni al sito di iniezione possono richiedere l'interruzione del trattamento con NovoRapid.

Associazione di NovoRapid con pioglitazone

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l'uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e NovoRapid in associazione. Se il trattamento in associazione è utilizzato, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi un peggioramento dei sintomi.

Anticorpi anti-insulina

La somministrazione di insulina può causare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento della dose di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Numerosi medicinali sono noti influenzare il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno di insulina del paziente:
i farmaci antidiabetici orali, gli inibitori delle monoamminoossidasi (IMAO), i beta-bloccanti, gli inibitori degli enzimi convertitori dell'angiotensina (ACE-inibitori), i salicilati, gli steroidi anabolizzanti e le sulfonamidi.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno di insulina del paziente:
i contraccettivi orali, le tiazidi, i glucocorticoidi, gli ormoni tiroidei, i farmaci simpaticomimetici, l'ormone della crescita e il danazolo.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

Ocreotide e lanreotide possono sia aumentare che ridurre il fabbisogno insulinico.

L'alcool può intensificare o ridurre l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

1

Gravidanza

NovoRapid (insulina aspart) può essere usato in gravidanza. I dati provenienti da due studi clinici randomizzati (rispettivamente 322 e 27 gravidanze esposte) indicano assenza di effetti indesiderati dell'insulina aspart sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato rispetto all'insulina umana (vedere paragrafo 5.1).

Si raccomanda di intensificare il controllo della glicemia ed il monitoraggio delle donne diabetiche durante la gravidanza (diabete tipo 1, diabete tipo 2 o diabete gestazionale) e durante la sua pianificazione. Il fabbisogno di insulina in genere diminuisce nel primo trimestre e aumenta successivamente nel secondo e terzo trimestre. Dopo il parto, normalmente il fabbisogno insulinico torna rapidamente ai valori precedenti la gravidanza.

Allattamento
Non esistono limitazioni per la terapia con NovoRapid durante l'allattamento. La terapia a base di insulina nella donna che allatta non implica rischi per il bambino. Tuttavia, potrebbe essere necessario modificare la dose di NovoRapid.

Fertilità

Studi sulla riproduzione negli animali non hanno indicato alcuna differenza tra l'insulina aspart e l'insulina umana per quanto riguarda la fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente può ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze deve essere sconsigliata la guida.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate nei pazienti in terapia con NovoRapid sono riconducibili all'effetto farmacologico dell'insulina.

L'ipoglicemia è la reazione avversa più frequentemente riportata durante il trattamento. Le frequenze dell'ipoglicemia variano con la popolazione dei pazienti, il regime della dose e il controllo del livello della glicemia (vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate).

All'inizio del trattamento con l'insulina possono verificarsi alterazione della rifrazione, edema e reazioni al sito di iniezione (dolore, arrossamento, prurito, infiammazione, livido, gonfiore e prurito al sito di iniezione). Queste reazioni sono di solito di natura transitoria. Un rapido miglioramento nel controllo della glicemia può essere associato a neuropatia acuta dolorosa che di norma è reversibile. Intensificazione della terapia insulinica con un brusco miglioramento del controllo glicemico può essere associato ad un peggioramento temporaneo della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio di progressione della retinopatia diabetica.

Tabella delle reazioni avverse

1

Le reazioni avverse elencate di seguito sono basate su dati clinici e classificate in base alla frequenza e secondo la Classificazione per sistemi e organi MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 e <1/10); non comune (≥1/1.000 e < 1/100); raro (≥1/10.000 e < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario	Non comune – Orticaria, rash, eruzioni
	Molto raro – Reazioni anafilattiche*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune – Ipoglicemia*
Patologie del sistema nervoso	Raro – Neuropatia periferica (neuropatia dolorosa)
Patologie dell'occhio	Non comune - Alterazione della rifrazione
	Non comune - Retinopatia diabetica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune - Lipodistrofia *
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune – Reazioni al sito di iniezione
	Non comune - Edema

* vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni anafilattiche:
Il verificarsi di reazioni di ipersensibilità generalizzata (inclusi rash cutaneo generalizzato, prurito, sudorazione, disturbi gastrointestinali, edema angioneurotico, difficoltà nella respirazione, palpitazioni e ipotensione) è molto raro, ma può essere potenzialmente pericoloso per la vita.

Ipoglicemia:
L'ipoglicemia è la reazione avversa riportata più di frequente. Essa può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia solitamente si manifestano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

Durante le sperimentazioni cliniche, la frequenza del'ipoglicemia varia con la popolazione dei pazienti, il regime della dose e il controllo del livello glicemico. Negli studi clinici, il numero totale di ipoglicemie non differisce tra i pazienti trattati con insulina aspart rispetto all'insulina umana.

Lipodistrofia:
La lipodistrofia (incluso lipoipertrofia, lipoatrofia) può verificarsi al sito di iniezione. Una continua rotazione del sito di iniezione all'interno della particolare area di iniezione riduce il rischio di sviluppo di queste reazioni.

Popolazione pediatrica

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nella popolazione pediatrica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Altre popolazioni particolari

1

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti anziani e in pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio per l'insulina, tuttavia, l'ipoglicemia può svilupparsi in fasi sequenziali se sono state somministrate dosi troppo elevate rispetto al fabbisogno del paziente:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati mediante somministrazione orale di glucosio o prodotti zuccherati. Si raccomanda pertanto ai pazienti diabetici di portare sempre con sé prodotti zuccherati
- Gli episodi ipoglicemici gravi, in cui il paziente perde conoscenza, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona esperta oppure mediante glucosio somministrato per via endovenosa da un operatore sanitario. Somministrare anche il glucosio per via endovenosa se il paziente non reagisce al glucagone entro 10-15 minuti. Quando il paziente riprende conoscenza, si raccomanda la somministrazione di carboidrati orali per evitare una ricaduta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali usati nel diabete. Insuline e analoghi per uso iniettabile ad azione rapida. Codice ATC: A10AB05.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina aspart è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato.

NovoRapid presenta una rapidità di azione maggiore rispetto all'insulina umana solubile e determina una concentrazione minore di glucosio, in base a valutazioni effettuate nelle prime quattro ore dopo i pasti. NovoRapid ha una durata di azione più breve rispetto all'insulina umana solubile dopo l'iniezione sottocutanea.

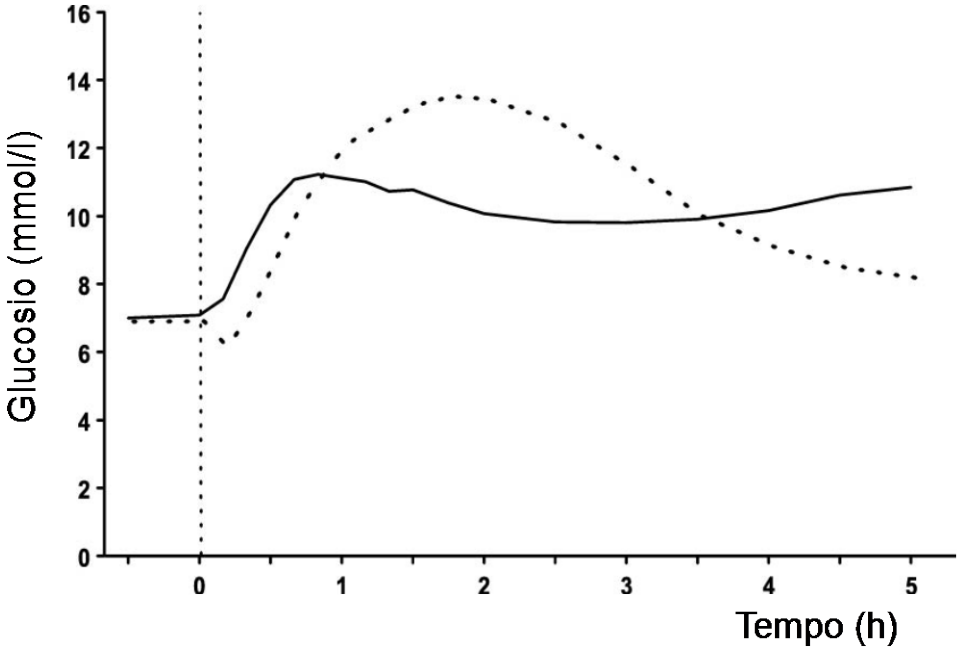


Fig. I. Concentrazioni ematiche di glucosio dopo una singola dose pre-prandiale di NovoRapid iniettato subito prima di un pasto (curva continua) o di insulina umana solubile somministrata 30 minuti prima di un pasto (curva tratteggiata) in pazienti con diabete mellito di tipo 1.

Quando viene iniettato per via sottocutanea, NovoRapid inizierà ad agire da 10 a 20 minuti dall'iniezione. L'effetto massimo si riscontra tra 1 e 3 ore dopo l'iniezione. La durata dell'azione è compresa tra le 3 e le 5 ore.

Efficacia clinica

Sperimentazioni cliniche effettuate su pazienti affetti da diabete di tipo 1 hanno dimostrato un più basso livello ematico di glucosio dopo i pasti con NovoRapid rispetto all'insulina umana solubile (Fig. I). In due sperimentazioni a lungo termine in aperto effettuate rispettivamente su 1070 e 884 pazienti affetti da diabete di tipo 1, NovoRapid ha mostrato una diminuzione dell'emoglobina glicosilata di una percentuale dello 0,12 [95% C.I. 0,03; 0,22] e dello 0,15 [95% C.I. 0,05; 0,26] rispetto all'insulina umana: si tratta di una differenza di significato clinico dubbio.

Sperimentazioni cliniche condotte su pazienti affetti da diabete tipo 1 hanno dimostrato un minore rischio di ipoglicemia notturna con insulina aspart rispetto all'insulina umana solubile. Il rischio di ipoglicemia diurna non aumenta in modo significativo.

Popolazioni particolari

Persone più anziane (≥ 65 anni)
Uno studio randomizzato di farmacocinetica e farmacodinamica, in doppio cieco cross-over, di confronto tra insulina aspart e insulina umana è stato condotto su pazienti più anziani con diabete tipo 2 (19 pazienti di età compresa tra 65 e 83 anni, età media 70 anni). Le differenze relative nelle proprietà farmacodinamiche (GIR_{max},$AUC_{GIR,\ 0\text{-}120\ min}$) tra insulina aspart e insulina umana nei pazienti più anziani erano simili a quelle osservate in soggetti sani e in soggetti più giovani con diabete.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati uno studio clinico che ha confrontato l'insulina umana solubile pre-prandiale con l'insulina aspart post-prandiale in bambini piccoli (20 pazienti dai 2 a meno di 6 anni, studiati per 12 settimane tra i quali quattro avevano meno di 4 anni) ed uno studio farmacodinamico/farmacocinetico a singola dose in bambini (6-12 anni) e adolescenti (13-17 anni). Il profilo farmacodinamico dell'insulina aspart nei bambini è risultato simile a quello osservato negli adulti.

1

Gravidanza

Uno studio clinico di confronto tra la sicurezza e l'efficacia dell'insulina aspart e dell'insulina umana nel trattamento di donne in gravidanza con diabete tipo 1 (322 gravidanze esposte (insulina aspart: 157; insulina umana: 165)) indicano l'assenza di effetti indesiderati con insulina aspart sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.
Inoltre, i dati provenienti da uno studio clinico che include 27 donne con diabete gestazionale randomizzate a trattamento con insulina aspart versus insulina umana (insulina aspart: 14; insulina umana: 13) hanno mostrato profili di sicurezza simili tra i trattamenti.

L'insulina aspart a parità di concentrazione (molarità) è equipotente all'insulina umana solubile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento, distribuzione ed eliminazione

In NovoRapid la sostituzione dell'aminoacido prolina con l'acido aspartico in posizione B28 riduce la tendenza a formare esameri come accade invece con l'insulina umana solubile. NovoRapid viene pertanto assorbito più rapidamente dallo strato sottocutaneo rispetto all'insulina umana solubile.

Il tempo di massima concentrazione è, in media, pari alla metà di quello dell'insulina umana solubile. In media, nei pazienti diabetici di tipo 1, la massima concentrazione plasmatica di 492±256 pmol/l è stata raggiunta 40 (intervallo interquartile: 30-40) minuti dopo la somministrazione per via sottocutanea di una dose di 0,15 unità/kg di peso corporeo. Il ritorno dell'insulina alla concentrazione basale è avvenuta circa 4 o 6 ore dopo la somministrazione della dose. La velocità di assorbimento è stata leggermente inferiore nei pazienti diabetici di tipo 2, con conseguente abbassamento della C_{max} (352±240 pmol/l) e ritardo nel t_{max} (60 (intervallo interquartile: 50-90) minuti). La variabilità intra-individuale nel tempo di massima concentrazione è significativamente inferiore con NovoRapid rispetto all'insulina umana solubile, mentre la variabilità intra-individuale nella C_{max} con NovoRapid è maggiore.

Popolazioni particolari

Persone più anziane (≥ 65 anni)
Le differenze relative nelle proprietà farmacocinetiche tra insulina aspart e insulina umana solubile nei soggetti più anziani (65-83 anni, età media 70 anni) con diabete tipo 2 sono simili a quelle osservate in soggetti sani ed in soggetti più giovani con diabete. Nei pazienti più anziani è stata osservata una diminuzione della velocità di assorbimento, con un t_{max} ritardato pari a 82 (intervallo interquartile: 60-120 minuti), mentre la C_{max} è simile a quella osservata nei soggetti più giovani con diabete tipo 2 e leggermente inferiore rispetto a quella osservata nei soggetti con diabete tipo 1.

Insufficienza epatica
Uno studio di farmacocinetica a dose singola di insulina aspart è stato condotto in 24 soggetti con funzionalità epatica che variava da normale a gravemente compromessa. In soggetti con insufficienza epatica, la velocità di assorbimento risultava diminuita e più variabile, con un t_{max} ritardato, da circa 50 min nei soggetti con funzionalità epatica normale fino a 85 min nei soggetti con disfunzione epatica moderata e grave. I valori di AUC, C_{max} e CL/F erano simili nei soggetti con una ridotta funzionalità epatica rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale.

Insufficienza renale
Uno studio di farmacocinetica a dose singola di insulina aspart è stato condotto in 18 soggetti con funzione renale che variava da normale a gravemente compromessa. Non è stato rilevato alcun apparente effetto dei valori di clearance della creatinina su AUC, C_{max}, CL/F e t_{max} dell'insulina aspart. I dati nei soggetti con insufficienza renale moderata e grave erano limitati. Non sono stati studiati soggetti con insufficienza renale che necessitano di trattamento di dialisi.

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di NovoRapid sono state studiate in bambini (6-12 anni) ed adolescenti (13-17 anni) con diabete di tipo I. L'insulina aspart è stata rapidamente assorbita in entrambi i gruppi di età con un t_{max} simile a quella degli adulti. Tuttavia, i gruppi di età hanno mostrato una diversa $C_{max,}$ sottolineando l'importanza dell'individualizzazione del dosaggio di NovoRapid.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità riproduttiva e sviluppo.

Nei test *in vitro*, compresi il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e IGF-1 e gli effetti sulla crescita delle cellule, il comportamento dell'insulina aspart è stato molto simile a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano, inoltre, che la dissociazione del legame al recettore dell'insulina aspart è equivalente a quella dell'insulina umana. Gli studi sulla tossicità acuta con l'insulina aspart a un mese e a 12 mesi, non hanno fornito dati di rilevanza clinica sulla tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo
Fenolo
Metacresolo
Zinco cloruro
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio cloruro
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte a NovoRapid possono causare la degradazione dell'insulina aspart, ad esempio medicinali contenenti tioli o solfiti.
Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto l'insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) e i fluidi per infusione come descritto nel paragrafo 4.2.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 30 mesi.

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: il prodotto deve essere conservato per un massimo di 4 settimane. Conservare sotto 30°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: Conservare sotto 30°C. Non refrigerare. Non congelare.

Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggerla dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 ml di soluzione in una cartuccia (vetro di Tipo I) con uno stantuffo (bromobutile) e un tappo in gomma (bromobutile/poliisoprene).

Confezioni da 5 e 10 cartucce. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Gli aghi e NovoRapid Penfill non devono essere condivisi con altri. La cartuccia non deve essere riempita nuovamente.

NovoRapid che è stato congelato non deve essere usato.

Occorre consigliare al paziente di gettare l'ago dopo ogni iniezione.

NovoRapid può essere utilizzato in microinfusori (CSII) come descritto nel paragrafo 4.2. I tubi, la cui superficie interna è composta da polietilene o poliolefina sono stati valutati e trovati compatibili con l'uso dei microinfusori.

In caso di emergenza negli utilizzatori abituali di NovoRapid (ricovero in ospedale o malfunzionamento della penna), NovoRapid può essere estratto da una cartuccia con una siringa per insulina da 100 U.

Qualsiasi medicinale non utilizzato e i rifiuti devono essere smaltiti secondo la normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S, Novo Allè, DK-2880 Bagsværd, Danimarca

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/119/003
EU/1/99/119/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 7 Settembre 1999
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali http://www.ema.europa.eu.

1

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoRapid FlexPen 100 unità/ml soluzione iniettabile in una penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina aspart* (equivalente a 3,5 mg), 1 penna pre-riempita contiene 3 ml equivalenti a 300 unità.

*L'insulina aspart prodotta da *Saccharomyces cerevisiae* con la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è limpida, incolore e acquosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NovoRapid è indicato per il trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La potenza degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina aspart, è espressa in unità,mentre la potenza dell'insulina umana è espressa in unità internazionali.

Il dosaggio di NovoRapid varia da paziente a paziente e deve essere determinato dal medico in base al fabbisogno del paziente. In genere questo medicinale deve essere utilizzato in associazione con l'insulina ad azione intermedia o prolungata somministrata. Inoltre NovoRapid può essere usato per infusione continua sottocutanea di insulina (CSII) con microinfusori o può essere somministrato per via endovenosa da personale sanitario. Per raggiungere un controllo glicemico ottimale si raccomandano il monitoraggio della glicemia e gli aggiustamenti della dose.

Il fabbisogno individuale di insulina negli adulti e nei bambini è compreso in genere tra 0,5 e 1,0 unità/kg/giorno. In un regime terapeutico basal-bolus il 50-70% di questo fabbisogno può essere fornito da NovoRapid e il resto dall'insulina ad azione intermedia o prolungata.

Un aggiustamento posologico può rendersi necessario quando i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

Popolazioni particolari

Persone più anziane (≥ 65 anni)
NovoRapid può essere usato in pazienti più anziani.
Nei pazienti più anziani occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di insulina aspart su base individuale.

Insufficienza renale ed epatica
L'insufficienza renale o epatica può ridurre il fabbisogno di insulina del paziente.
Nei pazienti con insufficienza renale o epatica occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di insulina aspart su base individuale.

Popolazione pediatrica

NovoRapid può essere usato in bambini dall'età di 2 anni in poi e adolescenti preferendolo all'insulina umana solubile quando un inizio rapido dell'azione potrebbe essere benefico (vedere paragrafo 5.1 e 5.2). Ad esempio, al momento delle iniezioni in corrispondenza dei pasti.

La sicurezza e l'efficacia di NovoRapid nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non è stata stabilita. Non sono disponibili dati.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Nel trasferimento da altri medicinali insulinici, può essere necessario l'aggiustamento della dose di NovoRapid e dell'insulina basale. NovoRapid inizia ad agire più rapidamente e ha una durata d'azione più breve rispetto all'insulina umana solubile. Quando la soluzione viene iniettata per via sottocutanea nella parete addominale, inizierà ad agire entro 10-20 minuti dall'iniezione. L'effetto massimo si riscontra tra 1 e 3 ore dopo l'iniezione. La durata dell'azione è compresa tra le 3 e le 5 ore.

Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia durante il trasferimento e nelle prime settimane successive ad esso (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

NovoRapid è un analogo dell'insulina ad azione rapida.

NovoRapid è somministrato per via sottocutanea con una iniezione nella parete addominale, nella coscia, nella parte superiore del braccio, nella regione deltoidea o nel gluteo. Il sito di iniezione deve essere sempre ruotato all'interno della stessa area per ridurre il rischio di lipodistrifia. La somministrazione per via sottocutanea nella parete addominale assicura un assorbimento più rapido rispetto alle altre sedi di iniezione. Rispetto all'insulina umana solubile la maggiore rapidità di azione di NovoRapid è mantenuta indipendentemente dal sito di iniezione. La durata dell'azione varia in base alla dose, alla sede di iniezione, al flusso ematico, alla temperatura e al livello di attività fisica.

Grazie alla maggiore rapidità di azione, NovoRapid deve essere generalmente somministrato immediatamente prima di un pasto. Quando necessario può essere somministrato subito dopo un pasto.

Somministrazione con FlexPen:
NovoRapid FlexPen è una penna pre-riempita progettata per essere usata con aghi monouso NovoFine o NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm. FlexPen rilascia da 1 a 60 unità con incrementi di 1 unità.

La confezione di NovoRapid FlexPen è provvista di un codice colore e contiene un foglio illustrativo con dettagliate istruzioni per l'uso.

Infusione continua sottocutanea di insulina (*CSII)*
NovoRapid può essere usato per CSII con microinfusori adatti all'infusione di insulina. La CSII deve essere praticata nella parete addominale. Il sito di infusione deve essere ruotato.

Quando NovoRapid è usato con i microinfusori per l'insulina, non deve essere miscelato con altri medicinali insulinici.

I pazienti che praticano CSII devono ricevere istruzioni complete sull'uso dei microinfusori e sull'uso corretto del serbatoio e del tubo per il microinfusore (vedere paragrafo 6.6). Il set per l'infusione (tubo e cannula) deve essere cambiato seguendo le istruzioni allegate al set di infusione.

1

I pazienti che assumono NovoRapid per CSII devono avere a disposizione un altro metodo di somministrazione di insulina da usare nel caso di guasti a carico del microinfusore.

Uso endovenoso
Se necessario, NovoRapid può essere somministrato per via endovenosa da personale sanitario.

Per uso endovenoso, i sistemi di infusione con NovoRapid 100 unità/ml alle concentrazioni di insulina aspart da 0,05 unità/ml a 1,0 unità/ml in soluzioni di infusione al 0,9% di cloruro di sodio, 5% di destrosio o 10% di destrosio, al 40 mmol/l di cloruro di potassio, sono stabili a temperatura ambiente per 24 ore usando sacche per infusione in polipropilene.

Benchè stabile nel tempo, una certa quantità di insulina sarà inizialmente assorbita dal materiale della sacca da infusione. Durante l'infusione di insulina è necessario monitorare la glicemia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' necessario consultare il medico prima di effettuare viaggi in paesi con un diverso fuso orario poiché questo può significare che il paziente debba assumere insulina e pasti in orari diversi.

Iperglicemia

Una posologia inadeguata o l'interruzione del trattamento può, specialmente nel diabete tipo 1, può portare ad iperglicemia e a chetoacidosi diabetica.
I primi sintomi dell'iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetonemico. Nel diabete tipo 1, le iperglicemie non trattate potrebbero condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Ipoglicemia

L'omissione di un pasto o un'imprevista attività fisica intensa può portare all'ipoglicemia.

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico. In caso di ipoglicemia o sospetto di ipoglicemia, NovoRapid non deve essere iniettato. Dopo la stabilizzazione della glicemia del paziente deve essere considerato l'aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

I pazienti che hanno riscontrato un notevole miglioramento del controllo della glicemia, ad esempio con il trattamento insulinico intensivo, devono essere informati che potrebbero andare incontro ad un cambiamento nella capacità di avvertire i sintomi premonitori dell'ipoglicemia. I comuni sintomi di allarme possono non presentarsi più nei pazienti con diabete di lunga durata.

Una conseguenza delle proprietà farmacodinamiche degli analoghi dell'insulina ad azione rapida è che in caso di ipoglicemia, questa si potrebbe presentare più precocemente dopo l'iniezione rispetto all'insulina umana solubile.

Poiché NovoRapid deve essere somministrato nella immediata vicinanza di un pasto bisogna tenere in considerazione la rapidità con la quale il medicinale agisce in presenza di malattie o di trattamenti farmacologici concomitanti che rallentano l'assorbimento del cibo.

Le malattie concomitanti, specialmente le infezioni e gli stati febbrili, aumentano in genere il fabbisogno di insulina del paziente. Malattie concomitanti del rene, fegato o che interessano la

1

ghiandola surrenale, l’ipofisi o la tiroide possono richiedere una modifica della dose di insulina.

Quando i pazienti cambiano il tipo di medicinali insulinici utilizzato i sintomi iniziali della ipoglicemia possono cambiare o essere meno pronunciati rispetto a quelli manifestati durante il trattamento precedente.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. I cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo, origine (animale, insulina umana o analogo dell’insulina umana) e/o metodo di produzione (DNA ricombinante oppure insulina di origine animale) possono rendere necessaria la modifica della dose. Nei pazienti trasferiti a NovoRapid da un altro tipo di insulina potrebbe verificarsi la necessità di aumentare il numero di iniezioni giornaliere o modificare la dose rispetto a quello adottato con le insuline da loro precedentemente usate. Se è necessario aggiustare la dose, ciò può avvenire con la prima dose o durante le prime settimane o i primi mesi.

Reazioni al sito di iniezione

Come in ogni terapia insulinica, si possono verificare reazioni nel sito di iniezione che comprendono dolore, arrossamenti, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito. La rotazione continua del sito di iniezione entro la stessa area riduce o prevenire queste reazioni. Le reazioni di solito si risolvono nell’arco di pochi giorni o poche settimane. In rare occasioni, le reazioni al sito di iniezione possono richiedere l’interruzione del trattamento con NovoRapid.

Associazione di NovoRapid con pioglitazone

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l’uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e NovoRapid in associazione. Se il trattamento in associazione è utilizzato, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi un peggioramento dei sintomi.

Anticorpi anti-insulina

La somministrazione di insulina può causare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento della dose di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d’interazione

Numerosi medicinali sono noti influenzare il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno di insulina del paziente:
i farmaci antidiabetici orali, gli inibitori delle monoamminoossidasi (IMAO), i beta-bloccanti, gli inibitori degli enzimi convertitori dell’angiotensina (ACE-inibitori), i salicilati, gli steroidi anabolizzanti e le sulfonamidi.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno di insulina del paziente:
i contraccettivi orali, le tiazidi, i glucocorticoidi, gli ormoni tiroidei, i farmaci simpaticomimetici, l’ormone della crescita e il danazolo.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell’ipoglicemia.

Octreotide e lanreotide possono sia aumentare che ridurre il fabbisogno insulinico.

L’alcool può intensificare o ridurre l’effetto ipoglicemizzante dell’insulina.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

NovoRapid (insulina aspart) può essere usato in gravidanza. I dati provenienti da due studi clinici randomizzati (rispettivamente 322 e 27 gravidanze esposte) indicano assenza di effetti indesiderati dell’insulina aspart sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato rispetto all’insulina umana (vedere paragrafo 5.1).

Si raccomanda di intensificare il controllo della glicemia ed il monitoraggio delle donne diabetiche durante la gravidanza (diabete tipo 1, diabete tipo 2 o diabete gestazionale) e durante la sua pianificazione. Il fabbisogno di insulina in genere diminuisce nel primo trimestre e aumenta successivamente nel secondo e terzo trimestre. Dopo il parto, normalmente il fabbisogno insulinico torna rapidamente ai valori precedenti la gravidanza.

Allattamento

Non esistono limitazioni per la terapia con NovoRapid durante l’allattamento. La terapia a base di insulina nella donna che allatta non implica rischi per il bambino. Tuttavia, potrebbe essere necessario modificare la dose di NovoRapid.

Fertilità

Studi sulla riproduzione negli animali non hanno indicato alcuna differenza tra l’insulina aspart e l’insulina umana per quanto riguarda la fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente può ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell’ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze deve essere sconsigliata la guida.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate nei pazienti in terapia con NovoRapid sono soprattutto riconducibili all’effetto farmacologico dell’insulina.

L’ipoglicemia è la reazione avversa più frequentemente riportata durante il trattamento. Le frequenze dell’ipoglicemia variano con la popolazione dei pazienti, il regime della dose e il controllo del livello della glicemia (vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate).

All’inizio del trattamento con l’insulina possono verificarsi alterazione della rifrazione, edema e reazioni al sito di iniezione (dolore, arrossamento, prurito, infiammazione, livido, gonfiore e prurito al sito di iniezione). Queste reazioni sono di solito di natura transitoria. Un rapido miglioramento nel controllo della glicemia può essere associato a neuropatia acuta dolorosa che di norma è reversibile. Intensificazione della terapia insulinica con un brusco miglioramento del controllo glicemico può essere associato ad un peggioramento temporaneo della retinopatia diabetica, mentre un

1

miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio di progressione della retinopatia diabetica.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono basate su dati clinici e classificate in base alla frequenza e secondo la Classificazione per sistemi e organi MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 e <1/10); non comune (≥1/1.000 e < 1/100); raro (≥1/10.000 e < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario	Non comune – Orticaria, rash, eruzioni
	Molto raro – Reazioni anafilattiche*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune – Ipoglicemia*
Patologie del sistema nervoso	Raro – Neuropatia periferica (neuropatia dolorosa)
Patologie dell'occhio	Non comune - Alterazione della rifrazione
	Non comune - Retinopatia diabetica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune - Lipodistrofia *
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune – Reazioni al sito di iniezione
	Non comune - Edema

* vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni anafilattiche:
Il verificarsi di reazioni di ipersensibilità generalizzata (inclusi rash cutaneo generalizzato, prurito, sudorazione, disturbi gastrointestinali, edema angioneurotico, difficoltà nella respirazione, palpitazioni e ipotensione) è molto raro, ma può essere potenzialmente pericoloso per la vita.

Ipoglicemia:
L'ipoglicemia è la reazione avversa riportata più di frequente. Essa può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia solitamente si manifestano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

Durante le sperimentazioni cliniche, la frequenza dell'ipoglicemia varia con la popolazione dei pazienti, il regime della dose e il controllo del livello glicemico. Negli studi clinici, il numero totale di ipoglicemie non differisce tra i pazienti trattati con insulina aspart rispetto all'insulina umana.

Lipodistrofia:
La lipodistrofia (incluso lipoipertrofia, lipoatrofia) può verificarsi al sito di iniezione. Una continua rotazione del sito di iniezione all'interno della particolare area di iniezione riduce il rischio di sviluppo di queste reazioni.

Popolazione pediatrica

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nella popolazione pediatrica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Altre popolazioni particolari

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti più anziani e in pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio per l'insulina, tuttavia, l'ipoglicemia può svilupparsi in fasi sequenziali se sono state somministrate dosi troppo elevate rispetto al fabbisogno del paziente:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati mediante somministrazione orale di glucosio o prodotti zuccherati. Si raccomanda pertanto ai pazienti diabetici di portare sempre con sé prodotti zuccherati
- Gli episodi ipoglicemici gravi, in cui il paziente perde conoscenza, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona esperta oppure mediante glucosio somministrato per via endovenosa da un operatore sanitario. Somministrare anche il glucosio per via endovenosa se il paziente non reagisce al glucagone entro 10-15 minuti. Quando il paziente riprende conoscenza, si raccomanda la somministrazione di carboidrati orali per evitare una ricaduta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali usati nel diabete. Insuline e analoghi per uso iniettabile ad azione rapida: Codice ATC: A10AB05.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina aspart è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato.

NovoRapid presenta una rapidità di azione maggiore rispetto all'insulina umana solubile e determina una concentrazione minore di glucosio, in base a valutazioni effettuate nelle prime quattro ore dopo i pasti. NovoRapid ha una durata di azione più breve rispetto all'insulina umana solubile dopo l'iniezione sottocutanea.

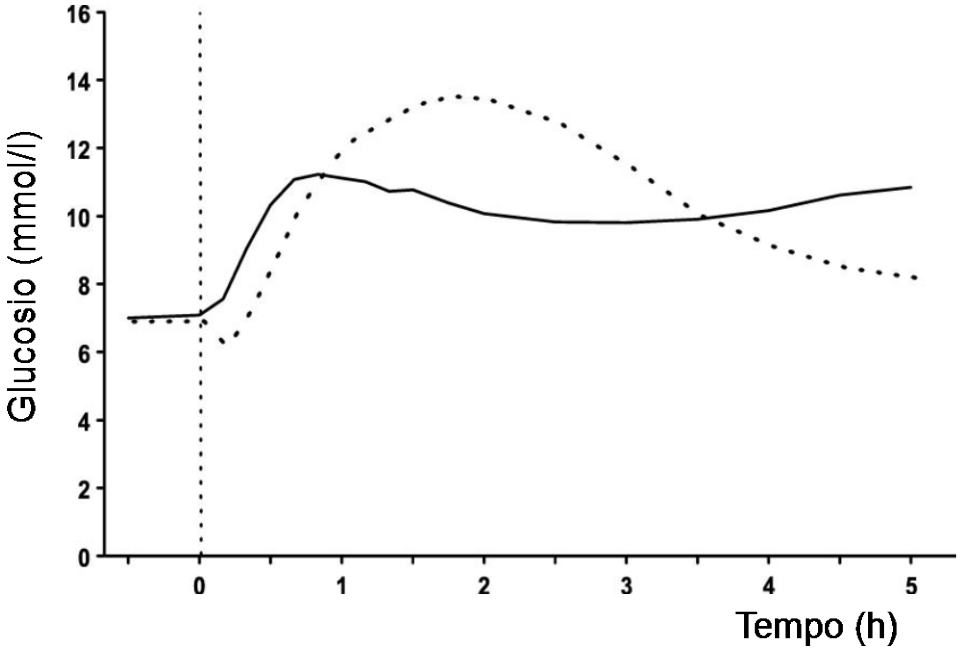


Fig. I. Concentrazioni ematiche di glucosio dopo una singola dose pre-prandiale di NovoRapid iniettato subito prima di un pasto (curva continua) o di insulina umana solubile somministrata 30 minuti prima di un pasto (curva tratteggiata) in pazienti con diabete mellito di tipo 1.

Quando viene iniettato per via sottocutanea, NovoRapid inizierà ad agire entro 10–20 minuti dall'iniezione. L'effetto massimo si riscontra tra 1 e 3 ore dopo l'iniezione. La durata dell'azione è compresa tra le 3 e le 5 ore.

Efficacia clinica

Sperimentazioni cliniche effettuate su pazienti affetti da diabete di tipo 1 hanno dimostrato un più basso livello ematico di glucosio dopo i pasti con NovoRapid rispetto all'insulina umana solubile (Fig. I). In due sperimentazioni a lungo termine in aperto effettuate rispettivamente su 1070 e 884 pazienti affetti da diabete di tipo 1, NovoRapid ha mostrato una diminuzione nell'emoglobina glicosilata di una percentuale dello 0,12 [95% C.I. 0,03; 0,22] e dello 0,15 [95% C.I. 0,05; 0,26] rispetto all'insulina umana: si tratta di una differenza di significato clinico dubbio.

Sperimentazioni cliniche condotte su pazienti affetti da diabete tipo 1 hanno dimostrato un minore rischio di ipoglicemia notturna con insulina aspart rispetto all'insulina umana solubile. Il rischio di ipoglicemia diurna non aumenta in modo significativo.

Popolazioni particolari

Persone più anziane (≥ 65 anni)
Uno studio randomizzato di farmacocinetica e farmacodinamica, in doppio cieco cross-over, di confronto tra insulina aspart e insulina umana è stato condotto su pazienti più anziani con diabete tipo 2 (19 pazienti di età compresa tra 65 e 83 anni, età media 70 anni). Le differenze relative nelle proprietà farmacodinamiche (GIR_{max},$AUC_{GIR,\ 0\text{-}120\ min}$) tra insulina aspart e insulina umana nei pazienti più anziani erano simili a quelle osservate in soggetti sani e in soggetti più giovani con diabete.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati uno studio clinico che ha confrontato l'insulina umana solubile pre-prandiale con l'insulina aspart post-prandiale in bambini piccoli (20 pazienti dai 2 a meno di 6 anni, studiati per 12 settimane tra i quali quattro avevano meno di 4 anni) ed uno studio farmacodinamico/farmacocinetico a singola dose in bambini (6-12 anni) e adolescenti (13-17 anni). Il profilo farmacodinamico dell'insulina aspart nei bambini è risultato simile a quello osservato negli adulti.

1

Gravidanza

Uno studio clinico di confronto tra la sicurezza e l'efficacia dell'insulina aspart e dell'insulina umana nel trattamento di donne in gravidanza con diabete tipo 1 (322 gravidanze esposte (insulina aspart: 157; insulina umana:165) indicano l'assenza di effetti indesiderati con insulina aspart sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.
Inoltre, i dati provenienti da uno studio clinico che include 27 donne con diabete gestazionale randomizzate a trattamento con insulina aspart versus insulina umana (insulina aspart: 14; insulina umana:13) hanno mostrato profili di sicurezza simili tra i trattamenti.

L'insulina aspart a parità di concentrazione (molarità) è equipotente all'insulina umana solubile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento, distribuzione ed eliminazione

In NovoRapid la sostituzione dell'aminoacido prolina con l'acido aspartico in posizione B28 riduce la tendenza a formare esameri come accade invece con l'insulina umana solubile. NovoRapid viene pertanto assorbito più rapidamente dallo strato sottocutaneo rispetto all'insulina umana solubile.

Il tempo di massima concentrazione è, in media, pari alla metà di quello dell'insulina umana solubile. In media, nei pazienti diabetici di tipo 1, la massima concentrazione plasmatica di 492±256 pmol/l è stata raggiunta 40 (intervallo interquartile: 30-40) minuti dopo la somministrazione per via sottocutanea di una dose di 0,15 unità/kg di peso corporeo. Il ritorno dell'insulina alla concentrazione basale è avvenuta circa 4 o 6 ore dopo la somministrazione della dose. La velocità di assorbimento è stata leggermente inferiore nei pazienti diabetici di tipo 2, con conseguente abbassamento della C_{max} (352±240 pmol/l) e ritardo nel t_{max} (60 (intervallo interquartile: 50-90) minuti). La variabilità intra-individuale nel tempo di massima concentrazione è significativamente inferiore con NovoRapid rispetto all'insulina umana solubile, mentre la variabilità intra-individuale nella C_{max} con NovoRapid è maggiore.

Popolazioni particolari

Persone più anziane (≥ 65 anni)
Le differenze relative nelle proprietà farmacocinetiche tra insulina aspart e insulina umana solubile in soggetti più anziani (65-83 anni, età media 70 anni) con diabete tipo 2 sono simili a quelle osservate in soggetti sani ed in soggetti più giovani con diabete. Nei pazienti più anziani è stata osservata una diminuzione della velocità di assorbimento, con un t_{max} ritardato pari a 82 (intervallo interquartile: 60-120 minuti), mentre la C_{max} è simile a quella osservata nei soggetti più giovani con diabete tipo 2 e leggermente inferiore rispetto a quella osservata nei soggetti con diabete tipo 1.

Insufficienza epatica
Uno studio di farmacocinetica a dose singola di insulina aspart è stato condotto in 24 soggetti con funzionalità epatica che variava da normale a gravemente compromessa. In soggetti con insufficienza epatica, la velocità di assorbimento risultava diminuita e più variabile, con un t_{max} ritardato, da circa 50 min nei soggetti con funzionalità epatica normale fino a 85 min nei soggetti con disfunzione epatica moderata e grave. I valori di AUC, C_{max} e CL/F erano simili nei soggetti con una ridotta funzionalità epatica rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale.

Insufficienza renale
Uno studio di farmacocinetica a dose singola di insulina aspart è stato condotto in 18 soggetti con funzione renale che variava da normale a gravemente compromessa. Non è stato rilevato alcun apparente effetto dei valori di clearance della creatinina su AUC, C_{max}, CL/F e t_{max} dell'insulina aspart. I dati nei soggetti con insufficienza renale moderata e grave erano limitati. Non sono stati studiati soggetti con insufficienza renale che necessitano di trattamento di dialisi.
Popolazione pediatrica

1

Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di NovoRapid sono state studiate in bambini (6-12 anni) ed adolescenti (13-17 anni) con diabete di tipo I. L'insulina aspart è stata rapidamente assorbita in entrambi i gruppi di età con un t_{max} simile a quella degli adulti. Tuttavia, i gruppi di età hanno mostrato una diversa $C_{max,}$ sottolineando l'importanza dell'individualizzazione del dosaggio di NovoRapid.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità riproduttiva e sviluppo.

Nei test *in vitro*, compresi il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e IGF-1 e gli effetti sulla crescita delle cellule, il comportamento dell'insulina aspart è stato molto simile a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano, inoltre, che la dissociazione del legame al recettore dell'insulina aspart è equivalente a quella dell'insulina umana. Gli studi sulla tossicità acuta con l'insulina aspart a un mese e a 12 mesi, non hanno fornito dati di rilevanza clinica sulla tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo
Fenolo
Metacresolo
Zinco cloruro
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio cloruro
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte a NovoRapid possono causare la degradazione dell'insulina aspart ad esempio medicinali contenenti tioli o solfiti.
Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto l'insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) e i fluidi per infusione come descritto nel paragrafo 4.2.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 30 mesi.

Dopo la prima apertura o nel trasporto come scorta: il prodotto deve essere conservato per un massimo di 4 settimane. Conservare sotto 30°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Dopo la prima apertura o nel trasporto come scorta: conservare sotto 30°C. Non refrigerare. Non congelare.

Tenere il cappuccio sulla FlexPen per proteggerla dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

1

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 ml di soluzione in una cartuccia (vetro di tipo I) con uno stantuffo (bromobutile) e un tappo in gomma (bromobutile/poliisoprene) contenuta in in una penna preriempita, usa e getta, multidose, di polipropilene.

Confezioni da 1 (con o senza aghi), 5 (senza aghi) e 10 (senza aghi) penne preriempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Gli aghi e NovoRapid FlexPen non devono essere condivisi con altri. La penna non deve essere riempita nuovamente.

Non usi questo medicinale se la soluzione non è limpida, incolore e acquosa.

NovoRapid che è stato congelato non deve essere usato.

Occorre consigliare al paziente di gettare l'ago dopo ogni iniezione.

NovoRapid può essere utilizzato in microinfusori (CSII) come descritto nel paragrafo 4.2. I tubi la cui superficie interna è composta da polietilene o poliolefina sono stati valutati e trovati compatibili con l'uso dei microinfusori.

In caso di emergenza negli utilizzatori abituali di NovoRapid (ricovero in ospedale o malfunzionamento della penna), NovoRapid può essere estratto da una FlexPen con una siringa per insulina da 100 U.

Qualsiasi medicinale non utilizzato e i rifiuti devono essere smaltiti secondo la normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S, Novo Allè, DK-2880 Bagsværd, Danimarca

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/119/009
EU/1/99/119/010
EU/1/99/119/011
EU/1/99/119/017
EU/1/99/119/018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 7 Settembre 1999
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali http://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoRapid InnoLet 100 unità/ml soluzione iniettabile in una penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina aspart* (equivalente a 3,5 mg). 1 penna pre-riempita contiene 3 ml equivalenti a 300 unità.

*L'insulina aspart è prodotta da *Saccharomyces cerevisiae* con la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è limpida, incolore e acquosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NovoRapid è indicato per il trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La potenza degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina aspart, è espressa in unità, mentre la potenza dell'insulina umana è espressa in unità internazionali.

Il dosaggio di NovoRapid varia da paziente a paziente e deve essere determinato dal medico in base al fabbisogno del paziente. In genere questo medicinale deve essere utilizzato in associazione con l'insulina ad azione intermedia o prolungata . Inoltre NovoRapid può essere usato per infusione continua sottocutanea di insulina (CSII) con microinfusori o può essere somministrato per via endovenosa da personale sanitario. Per raggiungere un controllo glicemico ottimale si raccomandano il monitoraggio della glicemia e gli aggiustamenti della dose.

Il fabbisogno individuale di insulina negli adulti e nei bambini è compreso in genere tra 0,5 e 1,0 unità/kg/giorno. In regime terapeutico basal-bolus, il 50-70% di questo fabbisogno può essere fornito da NovoRapid e il resto dall'insulina ad azione intermedia o prolungata.

Un aggiustamento posologico può rendersi necessario quando i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

Popolazioni particolari

Persone più anziane (≥ 65 anni)
NovoRapid può essere usato nei pazienti più anziani.
Nei pazienti più anziani occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di insulina aspart su base individuale.

Insufficienza renale ed epatica
L’insufficienza renale o epatica può ridurre il fabbisogno di insulina del paziente.
Nei pazienti con insufficienza renale o epatica occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di insulina aspart su base individuale.

Popolazione pediatrica

NovoRapid può essere usato in bambini dall’età di 2 anni in poi e adolescenti preferendolo all’insulina umana solubile quando un inizio rapido dell’azione potrebbe essere benefico (vedere paragrafo 5.1 e 5.2). Ad esempio, al momento delle iniezioni in corrispondenza dei pasti.

La sicurezza e l’efficacia di NovoRapid nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non è stata stabilita. Non sono disponibili dati.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Nel trasferimento da altri medicinali insulinici, può essere necessario l’aggiustamento della dose di NovoRapid e dell’insulina basale. NovoRapid inizia ad agire più rapidamente e ha una durata d’azione più breve rispetto all’insulina umana solubile. Quando la soluzione viene iniettata per via sottocutanea nella parete addominale, inizierà ad agire entro 10-20 minuti dall’iniezione. L’effetto massimo si riscontra tra 1 e 3 ore dopo l’iniezione. La durata dell’azione è compresa tra le 3 e le 5 ore.

Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia durante il trasferimento e nelle prime settimane successive ad esso (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

NovoRapid è un analogo dell’insulina ad azione rapida.
NovoRapid viene somministrato per via sottocutanea con una iniezione nella parete addominale, nella coscia, nella parte superiore del braccio, nella regione deltoidea o nel gluteo. I siti di iniezione devono essere sempre ruotate all’interno della stessa regione per ridurre il rischio di lipodistrofia. L'iniezione sottocutanea nella parete addominale assicura un assorbimento più rapido rispetto ad altri siti di iniezione. Rispetto all’insulina umana solubile la maggiore rapidità di azione di NovoRapid è mantenuta indipendentemente dal sito di iniezione. La durata dell’azione varia in base alla dose, alla sede di iniezione, al flusso ematico, alla temperatura e al livello di attività fisica.

Grazie alla maggiore rapidità di azione, NovoRapid deve essere generalmente somministrato immediatamente prima di un pasto. Quando necessario può essere somministrato subito dopo un pasto.

Somministrazione con InnoLet
NovoRapid InnoLet è una penna pre-riempita progettata per essere usata con aghi monouso NovoFine o NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm. InnoLet rilascia da 1 a 50 unità con incrementi di 1 unità.

NovoRapid InnoLet è fornito di foglio illustrativo con dettagliate istruzioni per l’uso.

Infusione continua sottocutanea di insulina (CSII):
NovoRapid può essere usato per CSII con microinfusori adatti all’infusione di insulina. La CSII deve essere praticata nella parete addominale. Il sito di infusione deve essere ruotato.

Quando NovoRapid è usato con i microinfusori per l’insulina, non deve essere miscelato con nessuna altro medicinale insulinico.

I pazienti che praticano CSII devono ricevere istruzioni complete sull’uso dei microinfusori e sull’uso corretto del serbatoio e del tubo per il microinfusore (vedere paragrafo 6.6). Il set per l’infusione (tubo e cannula) deve essere cambiato seguendo le istruzioni allegate al set di infusione.

I pazienti che assumono NovoRapid per CSII devono avere a disposizione un altro metodo di

1

somministrazione di insulina da usare nel caso di guasti a carico del microinfusore.

Uso endovenoso:
Se necessario, NovoRapid può essere somministrato per via endovenosa da personale sanitario.

Per uso endovenoso, i sistemi di infusione con NovoRapid 100 unità/ml alle concentrazioni di insulina aspart da 0,05 unità/ml a 1,0 unità/ml in soluzioni di infusione al 0,9% di cloruro di sodio, 5% di destrosio o 10% di destrosio, al 40 mmol/l di cloruro di potassio, sono stabili a temperatura ambiente per 24 ore usando sacche per infusione in polipropilene.

Benchè stabile nel tempo, una certa quantità di insulina sarà inizialmente assorbita dal materiale della sacca da infusione. Durante l'infusione di insulina è necessario monitorare la glicemia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' necessario consultare il medico prima di effettuare viaggi in paesi con un diverso fuso orario poiché questo può significare che il paziente debba assumere insulina e pasti in orari diversi.

Iperglicemia

Una posologia inadeguata o l'interruzione del trattamento può, specialmente nel diabete di tipo 1 può portare ad iperglicemia e a chetoacidosi diabetica.
I primi sintomi dell'iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetonemico. Nel diabete tipo 1, le iperglicemie non trattate potrebbero condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Ipoglicemia

L'omissione di un pasto o un'imprevista attività fisica intensa può portare all'ipoglicemia.

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico. In caso di ipoglicemia o sospetto di ipoglicemia, NovoRapid non deve essere iniettato. Dopo la stabilizzazione della glicemia del paziente deve essere considerato l'aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

I pazienti che hanno riscontrato un notevole miglioramento del controllo della glicemia, ad esempio con il trattamento insulinico intensivo, devono essere informati che potrebbero andare incontro ad un cambiamento nella capacità di avvertire i sintomi premonitori dell'ipoglicemia. I comuni sintomi di allarme possono non presentarsi più nei pazienti con diabete di lunga durata.

Una conseguenza delle proprietà farmacodinamiche degli analoghi dell'insulina ad azione rapida è che in caso di ipoglicemia, questa si potrebbe presentare più precocemente dopo l'iniezione rispetto all'insulina umana solubile.

Poiché NovoRapid deve essere somministrato nella immediata vicinanza di un pasto bisogna tenere in considerazione la rapidità con la quale il medicinale agisce. In presenza di malattie o di trattamenti farmacologici concomitanti che rallentano l'assorbimento del cibo bisogna tenere in debita considerazione la rapidità con la quale il farmaco agisce.

Le malattie concomitanti, specialmente le infezioni e stati febbrili, aumentano in genere il fabbisogno di insulina del paziente. Malattie concomitanti del rene, fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l'ipofisi o la tiroide possono richiedere una modifica della dose di insulina.

Quando i pazienti cambiano il tipo di insulina utilizzata i sintomi iniziali della ipoglicemia possono cambiare o essere meno pronunciati rispetto a quelli manifestati durante il trattamento precedente.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. I cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo, origine (animale, insulina umana, o analogo dell'insulina umana) e/o metodo di produzione(DNA ricombinante oppure insulina di origine animale) possono rendere necessaria una modifica della dose. Nei pazienti trasferiti a NovoRapid da un altro tipo di insulina potrebbe verificarsi la necessità di aumentare il numero di iniezioni giornaliere o di modificare il dosaggio rispetto a quello adottato con le insuline da loro precedentemente usate. Se è necessario aggiustare la dose, ciò può avvenire con la prima dose o durante le prime settimane o i primi mesi.

Reazioni al sito di iniezione

Come in ogni terapia insulinica, si possono verificare reazioni nel sito di iniezione che comprendono dolore, arrossamenti, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito. La rotazione continua del sito di iniezione entro la stessa area riduce il rischio di sviluppare queste reazioni. Le reazioni di solito si risolvono nell'arco di pochi giorni o poche settimane. In rare occasioni, le reazioni al sito di iniezione possono richiedere l'interruzione del trattamento con NovoRapid.

Associazione di NovoRapid con pioglitazone

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l'uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e NovoRapid in associazione. Se il trattamento in associazione è utilizzato, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi un peggioramento dei sintomi.

Anticorpi anti-insulina

La somministrazione di insulina può causare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento della dose di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Numerosi medicinali sono noti influenzare il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno di insulina del paziente:
i farmaci antidiabetici orali, gli inibitori delle monoamminoossidasi (IMAO), i beta-bloccanti, gli inibitori degli enzimi convertitori dell'angiotensina (ACE-inibitori), i salicilati, gli steroidi anabolizzanti e le sulfonamidi.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno di insulina del paziente:
i contraccettivi orali, le tiazidi, i glucocorticoidi, gli ormoni tiroidei, i farmaci simpaticomimetici, l'ormone della crescita e il danazolo.

i beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

Octreotide e lanreotide possono sia aumentare che ridurre il fabbisogno insulinico.

L'alcool può intensificare e ridurre l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

NovoRapid (insulina aspart) può essere usato in gravidanza. I dati provenienti da due studi clinici randomizzati (rispettivamente 322 e 27 gravidanze esposte) indicano assenza di effetti indesiderati dell'insulina aspart sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato rispetto all'insulina umana (vedere paragrafo 5.1).

Si raccomanda di intensificare il controllo della glicemia ed il monitoraggio delle donne diabetiche durante la gravidanza (diabete tipo 1, diabete tipo 2 o diabete gestazionale) e durante la sua pianificazione. Il fabbisogno di insulina in genere diminuisce nel primo trimestre e aumenta successivamente nel secondo e terzo trimestre. Dopo il parto, normalmente il fabbisogno insulinico torna rapidamente ai valori precedenti la gravidanza.

Allattamento

Non esistono limitazioni per la terapia con NovoRapid durante l'allattamento. La terapia a base di insulina nella donna che allatta non implica rischi per il bambino. Tuttavia, potrebbe essere necessario modificare il dosaggio di NovoRapid .

Fertilità

Studi sulla riproduzione negli animali non hanno indicato alcuna differenza tra l'insulina aspart e l'insulina umana per quanto riguarda la fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente può ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze deve essere sconsigliata la guida.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate nei pazienti in terapia con NovoRapid sono soprattutto riconducibili all'effetto farmacologico dell'insulina.

L'ipoglicemia è la reazione avversa più frequentemente riportata durante il trattamento. Le frequenze dell'ipoglicemia variano con la popolazione dei pazienti, il regime della dose e il controllo del livello della glicemia (vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate).

All'inizio del trattamento con l'insulina possono verificarsi alterazione della rifrazione, edema e reazioni al sito di iniezione (dolore, arrossamento, prurito, infiammazione, livido, gonfiore e prurito al sito di iniezione). Queste reazioni sono di solito di natura transitoria. Un rapido miglioramento nel controllo della glicemia può essere associato a neuropatia acuta dolorosa che di norma è reversibile. Intensificazione della terapia insulinica con un brusco miglioramento del controllo glicemico può essere associato ad un peggioramento temporaneo della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio di progressione della retinopatia diabetica.

1

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono basate su dati clinici e classificate in base alla frequenza e secondo la Classificazione per sistemi e organi MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 e <1/10); non comune (≥1/1.000 e < 1/100); raro (≥1/10.000 e < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario	Non comune – Orticaria, rash, eruzioni
	Molto raro – Reazioni anafilattiche*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune – Ipoglicemia*
Patologie del sistema nervoso	Raro – Neuropatia periferica (neuropatia dolorosa)
Patologie dell'occhio	Non comune - Alterazione della rifrazione
	Non comune - Retinopatia diabetica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune - Lipodistrofia *
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune – Reazioni al sito di iniezione
	Non comune - Edema

* vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazione avverse selezionate.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni anafilattiche:
Il verificarsi di reazioni di ipersensibilità generalizzata (includendo rash cutaneo generalizzato, prurito, sudorazione, disturbi gastrointestinali, edema angioneurotico, difficoltà nella respirazione, palpitazioni e ipotensione) è molto raro, ma può essere potenzialmente pericoloso per la vita.

Ipoglicemia:
L'ipoglicemia è la reazione avversa riportata più di frequente. Essa può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia solitamente si manifestano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

Durante le sperimentazioni cliniche, la frequenza dell'ipoglicemia varia con la popolazione dei pazienti, il regime della dose e il controllo del livello glicemico. Negli studi clinici, il numero totale di ipoglicemie non differisce tra i pazienti trattati con insulina aspart rispetto all'insulina umana.

Lipodistrofia:
La lipodistrofia (incluso lipoipertrofia, lipoatrofia) può verificarsi al sito di iniezione. Una continua rotazione del sito di iniezione all'interno della particolare area di iniezione riduce il rischio di sviluppo di queste reazioni.

Popolazione pediatrica

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nella popolazione pediatrica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

1

Altre popolazioni particolari

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti più anziani e in pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio per l'insulina, tuttavia, l'ipoglicemia può svilupparsi in fasi sequenziali se sono state somministrate dosi troppo elevate rispetto al fabbisogno del paziente:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati mediante somministrazione orale di glucosio o prodotti zuccherati. Si raccomanda pertanto ai pazienti diabetici di portare sempre con sé prodotti zuccherati.
- Gli episodi ipoglicemici gravi, in cui il paziente perde conoscenza, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona esperta oppure mediante glucosio somministrato per via endovenosa da un operatore sanitario. Somministrare anche il glucosio per via endovenosa se il paziente non reagisce al glucagone entro 10-15 minuti. Quando il paziente riprende conoscenza, si raccomanda la somministrazione di carboidrati orali per evitare una ricaduta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali usati nel diabete. Insuline e analoghi per uso iniettabile ad azione rapida: Codice ATC: A10AB05.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina aspart è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato.

NovoRapid presenta una rapidità di azione maggiore rispetto all'insulina umana solubile e determina una concentrazione minore di glucosio, in base a valutazioni effettuate nelle prime quattro ore dopo i pasti. NovoRapid ha una durata di azione più breve rispetto all'insulina umana solubile dopo l'iniezione sottocutanea.

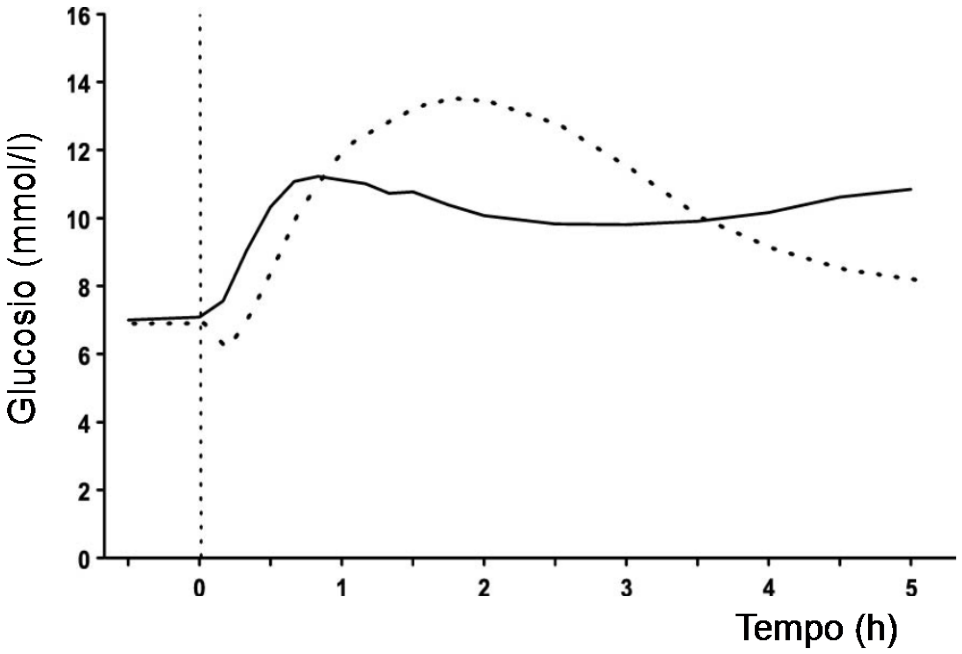


Fig. I. Concentrazioni ematiche di glucosio dopo una singola dose pre-prandiale di NovoRapid iniettato subito prima di un pasto (curva continua) o di insulina umana solubile somministrata 30 minuti prima di un pasto (curva tratteggiata) in pazienti con diabete mellito di tipo 1.

Quando viene iniettato per via sottocutanea, NovoRapid inizierà ad agire da 10 a 20 minuti dall'iniezione. L'effetto massimo si riscontra tra 1 e 3 ore dopo l'iniezione. La durata dell'azione è compresa tra le 3 e le 5 ore.

Efficacia clinica

Sperimentazioni cliniche effettuate su pazienti affetti da diabete di tipo 1 hanno dimostrato un più basso livello ematico di glucosio dopo i pasti con NovoRapid rispetto all'insulina umana solubile (Fig. I). In due sperimentazioni a lungo termine open-label effettuate rispettivamente su 1070 e 884 pazienti affetti da diabete di tipo 1, NovoRapid ha mostrato una diminuzione dell'emoglobina glicosilata di una percentuale dello 0,12 [95% C.I. 0,03; 0,22] e dello 0,15 [95% C.I. 0,05; 0,26] rispetto all'insulina umana: si tratta di una differenza di significato clinico dubbio.

Sperimentazioni cliniche condotte su pazienti affetti da diabete tipo 1 hanno dimostrato un minore rischio di ipoglicemia notturna con insulina aspart rispetto all'insulina umana solubile. Il rischio di ipoglicemia diurna non aumenta in modo significativo.

Popolazioni particolari

Persone più anziane (≥ 65 anni)
Uno studio randomizzato di farmacocinetica e farmacodinamica, in doppio cieco cross-over, di confronto tra insulina aspart e insulina umana è stato condotto su pazienti più anziani con diabete tipo 2 (19 pazienti di età compresa tra 65 e 83 anni, età media 70 anni). Le differenze relative nelle proprietà farmacodinamiche (GIR_{max},$AUC_{GIR,\ 0\text{-}120\ min}$) tra insulina aspart e insulina umana nei pazienti più anziani erano simili a quelle osservate in soggetti sani e in soggetti più giovani con diabete.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati uno studio clinico che ha confrontato l'insulina umana solubile pre-prandiale con l'insulina aspart post-prandiale in bambini piccoli (20 pazienti dai 2 a meno di 6 anni, studiati per 12 settimane tra i quali quattro avevano meno di 4 anni) ed uno studio farmacodinamico/farmacocinetico a singola dose in bambini (6-12 anni) e adolescenti (13-17 anni). Il profilo farmacodinamico dell'insulina aspart nei bambini è risultato simile a quello osservato negli adulti.

1

Gravidanza

Uno studio clinico di confronto tra la sicurezza e l'efficacia dell'insulina aspart e dell'insulina umana nel trattamento di donne in gravidanza con diabete tipo 1 (322 gravidanze esposte (insulina aspart: 157; insulina umana: 165) indicano l'assenza di effetti indesiderati con insulina aspart sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.
Inoltre, i dati provenienti da uno studio clinico che include 27 donne con diabete gestazionale randomizzate a trattamento con insulina aspart versus insulina umana (insulina aspart: 14; insulina umana: 13) hanno mostrato profili di sicurezza simili tra i trattamenti.

L'insulina aspart a parità di concentrazione (molarità) è equipotente all'insulina umana solubile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento, distribuzione ed eliminazione

In NovoRapid la sostituzione dell'aminoacido prolina con l'acido aspartico in posizione B28 riduce la tendenza a formare esameri come accade invece con l'insulina umana solubile. NovoRapid viene pertanto assorbito più rapidamente dallo strato sottocutaneo rispetto all'insulina umana solubile.

Il tempo di massima concentrazione è, in media, pari alla metà di quello dell'insulina umana solubile. In media, nei pazienti diabetici di tipo 1, la massima concentrazione plasmatica di 492±256 pmol/l è stata raggiunta 40 (intervallo interquartile: 30-40) minuti dopo la somministrazione per via sottocutanea di una dose di 0,15 unità/kg di peso corporeo. Il ritorno dell'insulina alla concentrazione basale è avvenuta circa 4 o 6 ore dopo la somministrazione della dose. La velocità di assorbimento è stata leggermente inferiore nei pazienti diabetici di tipo 2, con conseguente abbassamento della C_{max} (352±240 pmol/l) e ritardo nel t_{max} (60 (intervallo interquartile: 50-90) minuti). La variabilità intra-individuale nel tempo di massima concentrazione è significativamente inferiore con NovoRapid rispetto all'insulina umana solubile, mentre la variabilità intra-individuale nella C_{max} con NovoRapid è maggiore.

Popolazioni particolari

Persone più anziane (≥ 65 anni)
Le differenze relative nelle proprietà farmacocinetiche tra insulina aspart e insulina umana solubile in soggetti più anziani (65-83 anni, età media 70 anni) con diabete tipo 2 sono simili a quelle osservate in soggetti sani ed in soggetti più giovani con diabete. Nei pazienti più anziani è stata osservata una diminuzione della velocità di assorbimento, con un t_{max} ritardato pari a 82 (intervallo interquartile: 60-120 minuti), mentre la C_{max} è simile a quella osservata nei soggetti più giovani con diabete tipo 2 e leggermente inferiore rispetto a quella osservata nei soggetti con diabete tipo 1.

Insufficienza epatica
Uno studio di farmacocinetica a dose singola di insulina aspart è stato condotto in 24 soggetti con funzionalità epatica che variava da normale a gravemente compromessa. In soggetti con insufficienza epatica, la velocità di assorbimento risultava diminuita e più variabile, con un t_{max} ritardato, da circa 50 min nei soggetti con funzionalità epatica normale fino a 85 min nei soggetti con disfunzione epatica moderata e grave. I valori di AUC, C_{max} e CL/F erano simili nei soggetti con una ridotta funzionalità epatica rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale.

Insufficienza renale
Uno studio di farmacocinetica a dose singola di insulina aspart è stato condotto in 18 soggetti con funzione renale che variava da normale a gravemente compromessa. Non è stato rilevato alcun apparente effetto dei valori di clearance della creatinina su AUC, C_{max}, CL/F e t_{max} dell'insulina aspart. I dati nei soggetti con insufficienza renale moderata e grave erano limitati. Non sono stati studiati soggetti con insufficienza renale che necessitano di trattamento di dialisi.
Popolazione pediatrica

1

Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di NovoRapid sono state studiate in bambini (6-12 anni) ed adolescenti (13-17 anni) con diabete di tipo I. L'insulina aspart è stata rapidamente assorbita in entrambi i gruppi di età con un t_{max} simile a quella degli adulti. Tuttavia, i gruppi di età hanno mostrato una diversa $C_{max,}$ sottolineando l'importanza dell'individualizzazione del dosaggio di NovoRapid.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità riproduttiva e sviluppo.

Nei test *in vitro*, compresi il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e IGF-1 e gli effetti sulla crescita delle cellule, il comportamento dell'insulina aspart è stato molto simile a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano, inoltre, che la dissociazione del legame al recettore dell'insulina aspart è equivalente a quella dell'insulina umana. Gli studi sulla tossicità acuta con l'insulina aspart a un mese e a 12 mesi, non hanno fornito dati di rilevanza clinica sulla tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo
Fenolo
Metacresolo
Zinco cloruro
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio cloruro
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte a NovoRapid possono provocare la degradazione dell'insulina aspart ad esempio medicinali contenenti tioli o solfiti.
Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto l'insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) e i fluidi per infusione come descritto nel paragrafo 4.2.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 30 mesi.

Dopo la prima apertura o nel trasporto come scorta: il prodotto deve essere conservato per un massimo di 4 settimane. Conservare sotto 30°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Dopo la prima apertura o nel trasporto come scorta: conservare sotto 30°C. Non refrigerare. Non congelare.

Tenere il cappuccio sulla InnoLet per proteggerla dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

1

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 ml di soluzione in una cartuccia (vetro di tipo I) con uno stantuffo (bromobutile) e un tappo in gomma (bromobutile/poliisoprene) contenuta in una penna preriempita, usa e getta, multidose, di polipropilene.

Confezioni da 1, 5 e 10 penne preriempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Gli aghi e NovoRapid InnoLet non devo essere condivisi con altri. La cartuccia non deve essere riempita nuovamente.

Non usare questo medicinale se nota che la soluzione non è limpida, incolore e acquosa.

NovoRapid che è stato congelato non deve essere usato.

Occorre consigliare al paziente di gettare l'ago dopo ogni iniezione.

NovoRapid può essere utilizzato in microinfusori (CSII) come descritto nel paragrafo 4.2. I tubi la cui superficie interna è composta da polietilene o poliolefina sono stati valutati e trovati compatibili con l'uso dei microinfusori.

In caso di emergenza negli utilizzatori abituali di NovoRapid (ricovero in ospedale o malfunzionamento della penna), NovoRapid può essere estratto da una InnoLet con una siringa per insulina da 100 U.

Qualsiasi medicinale non utilizzato e i rifiuti devono essere smaltiti secondo la normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S, Novo Allè, DK-2880 Bagsværd, Danimarca

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/119/12
EU/1/99/119/13
EU/1/99/119/14

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 7 Settembre 1999
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali http://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoRapid FlexTouch 100 unità/ml soluzione iniettabile in una penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina aspart* (equivalente a 3,5 mg), 1 penna pre-riempita contiene 3 ml equivalenti a 300 unità.

*L'insulina aspart prodotta da *Saccharomyces cerevisiae* con la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti:

100 U di NovoRapid contengono circa 30 mcmol di sodio, cioè NovoRapid contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose ed è quindi considerato essenzialmente "senza sodio".

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è limpida, incolore e acquosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NovoRapid è indicato per il trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La potenza degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina aspart, è espressa in unità, mentre la potenza dell'insulina umana è espressa in unità internazionali.

Il dosaggio di NovoRapid varia da paziente a paziente e deve essere determinato dal medico in base al fabbisogno del paziente. In genere questo medicinale deve essere utilizzato in associazione con l'insulina ad azione intermedia o prolungata Inoltre NovoRapid può essere usato per infusione continua sottocutanea di insulina (CSII) con microinfusori o può essere somministrato per via endovenosa da personale sanitario. Per raggiungere un controllo glicemico ottimale si raccomandano il monitoraggio della glicemia e gli aggiustamenti della dose.

Il fabbisogno individuale di insulina negli adulti e nei bambini è compreso in genere tra 0,5 e 1,0 unità/kg/giorno. In un regime terapeutico basal-bolus il 50-70% di questo fabbisogno può essere fornito da NovoRapid e il resto dall'insulina ad azione intermedia o prolungata.

Un aggiustamento posologico può rendersi necessario quando i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

Popolazioni particolari

Persone più anziane (≥ 65 anni)
NovoRapid può essere usato nei pazienti più anziani
Nei pazienti più anziani occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di insulina aspart su base individuale.

Insufficienza renale ed epatica
L'insufficienza renale o epatica può ridurre il fabbisogno di insulina del paziente.
Nei pazienti con insufficienza renale o epatica occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di insulina aspart su base individuale.

Popolazione pediatrica

NovoRapid può essere usato in bambini dall'età di 2 anni in poi e adolescenti preferendolo all'insulina umana solubile quando un inizio rapido dell'azione potrebbe essere benefico (vedere paragrafo 5.1 e 5.2). Ad esempio, al momento delle iniezioni in corrispondenza dei pasti.

La sicurezza e l'efficacia di NovoRapid nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non è stata stabilita. Non sono disponibili dati.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Nel trasferimento da altri medicinali insulinici, può essere necessario l'aggiustamento della dose di NovoRapid e dell'insulina basale. NovoRapid inizia ad agire più rapidamente e ha una durata d'azione più breve rispetto all'insulina umana solubile. Quando la soluzione viene iniettata per via sottocutanea nella parete addominale, inizierà ad agire entro 10-20 minuti dall'iniezione. L'effetto massimo si riscontra tra 1 e 3 ore dopo l'iniezione. La durata dell'azione è compresa tra le 3 e le 5 ore.

Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia durante il trasferimento e nelle prime settimane successive ad esso (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

NovoRapid è un analogo dell'insulina ad azione rapida.
NovoRapid è somministrato per via sottocutanea con una iniezione nella parete addominale, nella coscia, nella parte superiore del braccio, nella regione deltoidea o nel gluteo. Il sito di iniezione deve essere sempre ruotato all'interno della stessa area per ridurre il rischio di lipodistrofia. La somministrazione per via sottocutanea nella parete addominale assicura un assorbimento più rapido rispetto alle altre sedi di iniezione. Rispetto all'insulina umana solubile la maggiore rapidità di azione di NovoRapid è mantenuta indipendentemente dal sito di iniezione. La durata dell'azione varia in base alla dose, alla sede di iniezione, al flusso ematico, alla temperatura e al livello di attività fisica.

Grazie alla maggiore rapidità di azione, NovoRapid deve essere generalmente somministrato temperatura prima di un pasto. Quando necessario può essere somministrato subito dopo un pasto.

Somministrazione con FlexTouch
NovoRapid FlexTouch è una penna pre-riempita progettata per essere usata con aghi monouso NovoFine o NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm. FlexTouch rilascia da 1 a 80 unità con incrementi di 1 unità.

La confezione di NovoRapid FlexTouch è provvista di un codice colore e contiene un foglio illustrativo con dettagliate istruzioni per l'uso.

Infusione continua sottocutanea di insulina (CSII):
NovoRapid può essere usato per CSII con microinfusori adatti all'infusione di insulina. La CSII deve essere praticata nella parete addominale. Il sito di infusione deve essere ruotato.

Quando NovoRapid è usato con i microinfusori per l'insulina, non deve essere miscelato con altri

1

medicinali insulinici.

I pazienti che praticano CSII devono ricevere istruzioni complete sull'uso dei microinfusori e sull'uso corretto del serbatoio e del tubo per il microinfusore (vedere paragrafo 6.6). Il set per l'infusione (tubo e cannula) deve essere cambiato seguendo le istruzioni allegate al set di infusione.

I pazienti che assumono NovoRapid per CSII devono avere a disposizione un altro metodo di somministrazione di insulina da usare nel caso di guasti a carico del microinfusore.

Uso endovenoso
Se necessario, NovoRapid può essere somministrato per via endovenosa da personale sanitario.

Per uso endovenoso, i sistemi di infusione con NovoRapid 100 unità/ml alle concentrazioni di insulina aspart da 0,05 unità/ml a 1,0 unità/ml in soluzioni di infusione al 0,9% di cloruro di sodio, 5% di destrosio o 10% di destrosio, al 40 mmol/l di cloruro di potassio, sono stabili a temperatura ambiente per 24 ore usando sacche per infusione in polipropilene.

Benchè stabile nel tempo, una certa quantità di insulina sarà inizialmente assorbita dal materiale della sacca da infusione. Durante l'infusione di insulina è necessario monitorare la glicemia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' necessario consultare il medico prima di effettuare viaggi in paesi con un diverso fuso orario poiché questo può significare che il paziente debba assumere insulina e pasti in orari diversi.

Iperglicemia

Una posologia inadeguata o l'interruzione del trattamento può, specialmente nel diabete tipo 1, può portare ad iperglicemia e a chetoacidosi diabetica.
I primi sintomi dell'iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetonemico. Nel diabete tipo 1, le iperglicemie non trattate potrebbero condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Ipoglicemia

L'omissione di un pasto o un'imprevista attività fisica intensa può portare all'ipoglicemia.

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico. In caso di ipoglicemia o sospetto di ipoglicemia NovoRapid non deve essere iniettato. Dopo la stabilizzazione della glicemia del paziente deve essere considerato l'aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

I pazienti che hanno riscontrato un notevole miglioramento del controllo della glicemia, ad esempio con il trattamento insulinico intensivo, devono essere informati che potrebbero andare incontro ad un cambiamento nella capacità di avvertire i sintomi premonitori dell'ipoglicemia. I comuni sintomi di allarme possono non presentarsi più nei pazienti con diabete di lunga durata.

Una conseguenza delle proprietà farmacodinamiche degli analoghi dell'insulina ad azione rapida è che in caso di ipoglicemia, questa si potrebbe presentare più precocemente dopo l'iniezione rispetto all'insulina umana solubile.

Poiché NovoRapid deve essere somministrato nella immediata vicinanza di un pasto bisogna tenere in

1

considerazione la rapidità con la quale il medicinale agisce in presenza di malattie o di trattamenti farmacologici concomitanti che rallentano l'assorbimento del cibo.

Le malattie concomitanti, specialmente le infezioni e gli stati febbrili, aumentano in genere il fabbisogno di insulina del paziente. Malattie concomitanti del rene, fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l'ipofisi o la tiroide possono richiedere una modifica della dose di insulina.

Quando i pazienti cambiano il tipo di insulina utilizzata i sintomi iniziali della ipoglicemia possono cambiare o essere meno pronunciati rispetto a quelli manifestati durante il trattamento precedente.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. I cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo, origine (animale, insulina umana o analogo dell'insulina umana) e/o metodo di produzione (DNA ricombinante oppure insulina di origine animale) possono rendere necessaria la modifica della dose. Nei pazienti trasferiti a NovoRapid da un altro tipo di insulina potrebbe verificarsi la necessità di aumentare il numero di iniezioni giornaliere o modificare il dosaggio rispetto a quello adottato con le insuline da loro precedentemente usate. Se è necessario aggiustare la dose, ciò può avvenire con la prima dose o durante le prime settimane o i primi mesi.

Reazioni al sito di iniezione

Come in ogni terapia insulinica, si possono verificare reazioni nel sito di iniezione che comprendono dolore, arrossamenti, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito. La rotazione continua del sito di iniezione entro la stessa area riduce il rischio di sviluppare queste reazioni. Le reazioni di solito si risolvono nell'arco di pochi giorni o poche settimane. In rare occasioni, le reazioni al sito di iniezione possono richiedere l'interruzione del trattamento con NovoRapid.

Associazione di NovoRapid con pioglitazone

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l'uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e NovoRapid in associazione. Se il trattamento in associazione è utilizzato, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi un peggioramento dei sintomi.

Anticorpi anti-insulina

La somministrazione di insulina può causare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento della dose di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Numerosi medicinali sono noti influenzare il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno di insulina del paziente:
i farmaci antidiabetici orali, gli inibitori delle monoamminoossidasi (IMAO), i beta-bloccanti, gli inibitori degli enzimi convertitori dell'angiotensina (ACE-inibitori), i salicilati, gli steroidi anabolizzanti e le sulfonamidi.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno di insulina del paziente:
i contraccettivi orali, le tiazidi, i glucocorticoidi, gli ormoni tiroidei, i farmaci simpaticomimetici, l'ormone della crescita e il danazolo.

1

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

Octreotide e lanreotide possono sia aumentare che ridurre il fabbisogno insulinico.

L'alcool può intensificare o ridurre l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

NovoRapid (insulina aspart) può essere usato in gravidanza. I dati provenienti da due studi clinici randomizzati (rispettivamente 322 e 27 gravidanze esposte) indicano assenza di effetti indesiderati dell'insulina aspart sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato rispetto all'insulina umana (vedere paragrafo 5.1).

Si raccomanda di intensificare il controllo della glicemia ed il monitoraggio delle donne diabetiche durante la gravidanza (diabete tipo 1, diabete tipo 2 o diabete gestazionale) e durante la sua pianificazione. Il fabbisogno di insulina in genere diminuisce nel primo trimestre e aumenta successivamente nel secondo e terzo trimestre. Dopo il parto, normalmente il fabbisogno insulinico torna rapidamente ai valori precedenti la gravidanza.

Allattamento

Non esistono limitazioni per la terapia con NovoRapid durante l'allattamento. La terapia a base di insulina nella donna che allatta non implica rischi per il bambino. Tuttavia, potrebbe essere necessario modificare il dosaggio di NovoRapid.

Fertilità

Studi sulla riproduzione negli animali non hanno indicato alcuna differenza tra l'insulina aspart e l'insulina umana per quanto riguarda la fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente può ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze deve essere sconsigliata la guida.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate nei pazienti in terapia con NovoRapid sono soprattutto riconducibili all'effetto farmacologico dell'insulina.

L'ipoglicemia è la reazione avversa più frequentemente riportata durante il trattamento. Le frequenze dell'ipoglicemia variano con la popolazione dei pazienti, il regime della dose e il controllo del livello della glicemia (vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate).

All'inizio del trattamento con l'insulina possono verificarsi alterazione della rifrazione, edema e reazioni al sito di iniezione (dolore, arrossamento, prurito, infiammazione, livido, gonfiore e prurito al sito di iniezione). Queste reazioni sono di solito di natura transitoria. Un rapido miglioramento nel

controllo della glicemia può essere associato a neuropatia acuta dolorosa che di norma è reversibile. Intensificazione della terapia insulinica con un brusco miglioramento del controllo glicemico può essere associato ad un peggioramento temporaneo della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio di progressione della retinopatia diabetica.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono basate su dati clinici e classificate in base alla frequenza e secondo la Classificazione per sistemi e organi MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 e <1/10); non comune (≥1/1.000 e < 1/100); raro (≥1/10.000 e < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario	Non comune – Orticaria, rash, eruzioni
	Molto raro – Reazioni anafilattiche*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune – Ipoglicemia*
Patologie del sistema nervoso	Raro – Neuropatia periferica (neuropatia dolorosa)
Patologie dell'occhio	Non comune - Alterazione della rifrazione
	Non comune - Retinopatia diabetica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune - Lipodistrofia *
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune – Reazioni al sito di iniezione
	Non comune - Edema

* vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni anafilattiche:
Il verificarsi di reazioni di ipersensibilità generalizzata (inclusi rash cutaneo generalizzato, prurito, sudorazione, disturbi gastrointestinali, edema angioneurotico, difficoltà nella respirazione, palpitazioni e ipotensione) è molto raro, ma può essere potenzialmente pericoloso per la vita.

Ipoglicemia:
L'ipoglicemia è la reazione avversa riportata più di frequente. Essa può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia solitamente si manifestano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

Durante le sperimentazioni cliniche, la frequenza dell'ipoglicemia varia con la popolazione dei pazienti, il regime della dose e il controllo del livello glicemico. Negli studi clinici, il numero totale di ipoglicemie non differisce tra i pazienti trattati con insulina aspart rispetto all'insulina umana.

Lipodistrofia:
La lipodistrofia (incluso lipoipertrofia, lipoatrofia) può verificarsi al sito di iniezione. Una continua rotazione del sito di iniezione all'interno della particolare area di iniezione riduce il rischio di sviluppo di queste reazioni.

1

Popolazione pediatrica

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nella popolazione pediatrica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Altre popolazioni particolari

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti anziani e in pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio per l'insulina, tuttavia, l'ipoglicemia può svilupparsi in fasi sequenziali se sono state somministrate dosi troppo elevate rispetto al fabbisogno del paziente:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati mediante somministrazione orale di glucosio o prodotti zuccherati. Si raccomanda pertanto ai pazienti diabetici di portare sempre con sé prodotti zuccherati
- Gli episodi ipoglicemici gravi, in cui il paziente perde conoscenza, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona esperta oppure mediante glucosio somministrato per via endovenosa da un operatore sanitario. Somministrare anche il glucosio per via endovenosa se il paziente non reagisce al glucagone entro 10-15 minuti. Quando il paziente riprende conoscenza, si raccomanda la somministrazione di carboidrati orali per evitare una ricaduta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali usati nel diabete. Insuline e analoghi per uso iniettabile ad azione rapida. Codice ATC: A10AB05.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici
L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina aspart è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato.

NovoRapid presenta una rapidità di azione maggiore rispetto all'insulina umana solubile e determina una concentrazione minore di glucosio, in base a valutazioni effettuate nelle prime quattro ore dopo i pasti. NovoRapid ha una durata di azione più breve rispetto all'insulina umana solubile dopo l'iniezione sottocutanea.

1

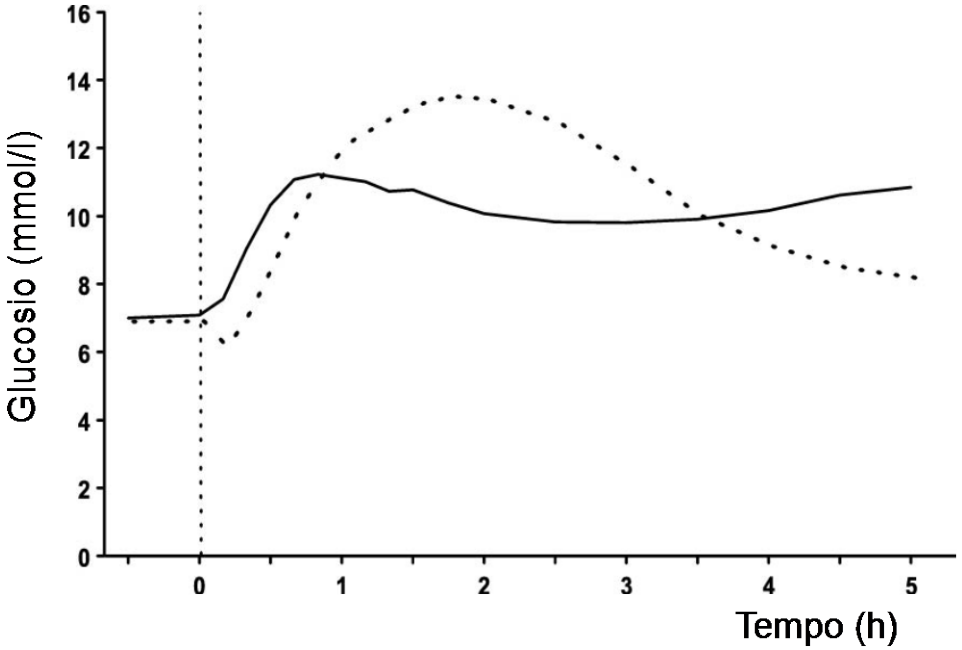


Fig. I. Concentrazioni ematiche di glucosio dopo una singola dose pre-prandiale di NovoRapid iniettato subito prima di un pasto (curva continua) o di insulina umana solubile somministrata 30 minuti prima di un pasto (curva tratteggiata) in pazienti con diabete mellito di tipo 1.

Quando viene iniettato per via sottocutanea, NovoRapid inizierà ad agire entro 10–20 minuti dall'iniezione. L'effetto massimo si riscontra tra 1 e 3 ore dopo l'iniezione. La durata dell'azione è compresa tra le 3 e le 5 ore.

Efficacia clinica

Sperimentazioni cliniche effettuate su pazienti affetti da diabete di tipo 1 hanno dimostrato un più basso livello ematico di glucosio dopo i pasti con NovoRapid rispetto all'insulina umana solubile (Fig. I). In due sperimentazioni a lungo termine in aperto effettuate rispettivamente su 1070 e 884 pazienti affetti da diabete di tipo 1, NovoRapid ha mostrato una diminuzione nell'emoglobina glicosilata di una percentuale dello 0,12 [95% C.I. 0,03; 0,22] e dello 0,15 [95% C.I. 0,05; 0,26] rispetto all'insulina umana: si tratta di una differenza di significato clinico dubbio.

Sperimentazioni cliniche condotte su pazienti affetti da diabete tipo 1 hanno dimostrato un minore rischio di ipoglicemia notturna con insulina aspart rispetto all'insulina umana solubile. Il rischio di ipoglicemia diurna non aumenta in modo significativo.

Popolazioni particolari

Persone più anziane (≥ 65 anni
Uno studio randomizzato di farmacocinetica e farmacodinamica, in doppio cieco cross-over, di confronto tra insulina aspart e insulina umana è stato condotto su pazienti più anziani con diabete tipo 2 (19 pazienti di età compresa tra 65 e 83 anni, età media 70 anni). Le differenze relative nelle proprietà farmacodinamiche (GIR_{max},$AUC_{GIR,\ 0\text{-}120\ min}$) tra insulina aspart e insulina umana nei pazienti più anziani erano simili a quelle osservate in soggetti sani e in soggetti più giovani con diabete.

Popolazione pediatrica
Sono stati effettuati uno studio clinico che ha confrontato l'insulina umana solubile pre-prandiale con l'insulina aspart post-prandiale in bambini piccoli (20 pazienti dai 2 a meno di 6 anni, studiati per 12 settimane tra i quali quattro avevano meno di 4 anni) ed uno studio farmacodinamico/farmacocinetico a singola dose in bambini (6-12 anni) e adolescenti (13-17 anni). Il profilo farmacodinamico dell'insulina aspart nei bambini è risultato simile a quello osservato negli adulti.

1

Gravidanza

Uno studio clinico di confronto tra la sicurezza e l'efficacia dell'insulina aspart e dell'insulina umana nel trattamento di donne in gravidanza con diabete tipo 1 (322 gravidanze esposte (insulina aspart: 157; insulina umana:165) indicano l'assenza di effetti indesiderati con insulina aspart sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.
Inoltre, i dati provenienti da uno studio clinico che include 27 donne con diabete gestazionale randomizzate a trattamento con insulina aspart versus insulina umana (insulina aspart: 14; insulina umana:13) hanno mostrato profili di sicurezza simili tra i trattamenti.

L'insulina aspart a parità di concentrazione (molarità) è equipotente all'insulina umana solubile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento, distribuzione ed eliminazione

In NovoRapid la sostituzione dell'aminoacido prolina con l'acido aspartico in posizione B28 riduce la tendenza a formare esameri come accade invece con l'insulina umana solubile. NovoRapid viene pertanto assorbito più rapidamente dallo strato sottocutaneo rispetto all'insulina umana solubile.

Il tempo di massima concentrazione è, in media, pari alla metà di quello dell'insulina umana solubile. In media, nei pazienti diabetici di tipo 1, la massima concentrazione plasmatica di 492±256 pmol/l è stata raggiunta 40 (intervallo interquartile: 30-40) minuti dopo la somministrazione per via sottocutanea di una dose di 0,15 unità/kg di peso corporeo. Il ritorno dell'insulina alla concentrazione basale è avvenuta circa 4 o 6 ore dopo la somministrazione della dose. La velocità di assorbimento è stata leggermente inferiore nei pazienti diabetici di tipo 2, con conseguente abbassamento della C_{max} (352±240 pmol/l) e ritardo nel t_{max} (60 (intervallo interquartile: 50-90) minuti). La variabilità intra-individuale nel tempo di massima concentrazione è significativamente inferiore con NovoRapid rispetto all'insulina umana solubile, mentre la variabilità intra-individuale nella C_{max} con NovoRapid è maggiore.

Popolazioni particolari

Persone più anziane (≥ 65 anni)
Le differenze relative nelle proprietà farmacocinetiche tra insulina aspart e insulina umana solubile nei soggetti più anziani (65-83 anni, età media 70 anni) con diabete tipo 2 sono simili a quelle osservate in soggetti sani ed in soggetti più giovani con diabete. Nei pazienti più anziani è stata osservata una diminuzione della velocità di assorbimento, con un t_{max} ritardato pari a 82 (intervallo interquartile: 60-120 minuti), mentre la C_{max} è simile a quella osservata nei soggetti più giovani con diabete tipo 2 e leggermente inferiore rispetto a quella osservata nei soggetti con diabete tipo 1.

Insufficienza epatica
Uno studio di farmacocinetica a dose singola di insulina aspart è stato condotto in 24 soggetti con funzionalità epatica che variava da normale a gravemente compromessa. In soggetti con insufficienza epatica, la velocità di assorbimento risultava diminuita e più variabile, con un t_{max} ritardato, da circa 50 min nei soggetti con funzionalità epatica normale fino a 85 min nei soggetti con disfunzione epatica moderata e grave. I valori di AUC, C_{max} e CL/F erano simili nei soggetti con una ridotta funzionalità epatica rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale.

Insufficienza renale
Uno studio di farmacocinetica a dose singola di insulina aspart è stato condotto in 18 soggetti con funzione renale che variava da normale a gravemente compromessa. Non è stato rilevato alcun apparente effetto dei valori di clearance della creatinina su AUC, C_{max}, CL/F e t_{max} dell'insulina aspart. I dati nei soggetti con insufficienza renale moderata e grave erano limitati. Non sono stati studiati soggetti con insufficienza renale che necessitano di trattamento di dialisi.

Popolazione pediatrica

1

Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di NovoRapid sono state studiate in bambini (6-12 anni) ed adolescenti (13-17 anni) con diabete di tipo I. L'insulina aspart è stata rapidamente assorbita in entrambi i gruppi di età con un t_{max} simile a quella degli adulti. Tuttavia, i gruppi di età hanno mostrato una diversa $C_{max,}$ sottolineando l'importanza dell'individualizzazione del dosaggio di NovoRapid.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità riproduttiva e sviluppo.

Nei test *in vitro*, compresi il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e IGF-1 e gli effetti sulla crescita delle cellule, il comportamento dell'insulina aspart è stato molto simile a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano, inoltre, che la dissociazione del legame al recettore dell'insulina aspart è equivalente a quella dell'insulina umana. Gli studi sulla tossicità acuta con l'insulina aspart a un mese e a 12 mesi, non hanno fornito dati di rilevanza clinica sulla tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo
Fenolo
Metacresolo
Zinco cloruro
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio cloruro
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte a NovoRapid possono causare la degradazione dell'insulina aspart ad esempio medicinali contenenti tioli o solfiti.
Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto l'insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) e i fluidi per infusione come descritto nel paragrafo 4.2.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 30 mesi.

Dopo la prima apertura o nel trasporto come scorta: il prodotto deve essere conservato per un massimo di 4 settimane. Conservare sotto 30°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Dopo la prima apertura o nel trasporto come scorta: Conservare sotto 30°C. Non refrigerare. Non congelare.

Tenere il cappuccio sulla penna FlexTouch per proteggerla dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

1

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 ml di soluzione in una cartuccia (vetro di tipo I) con uno stantuffo (bromobutile) e un tappo in gomma (bromobutile/poliisoprene) contenuta in in una penna preriempita, usa e getta, multidose, di polipropilene.

Confezioni da 1 (con o senza aghi), 5 (senza aghi) o una confezione multipla(senza aghi) da 2 x 5 penne preriempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Gli aghi e NovoRapid FlexTouch non devono essere condivisi con altri. La penna non deve essere riempita nuovamente.

Non usi questo medicinale se nota che la soluzione non è limpida, incolore e acquosa.

NovoRapid che è stato congelato non deve essere usato.

Occorre consigliare al paziente di gettare l'ago dopo ogni iniezione.

NovoRapid può essere utilizzato in microinfusori (CSII) come descritto nel paragrafo 4.2. I tubi la cui superficie interna è composta da polietilene o poliolefina sono stati valutati e trovati compatibili con l'uso dei microinfusori.

In caso di emergenza negli utilizzatori abituali di NovoRapid (ricovero in ospedale o malfunzionamento della penna), NovoRapid può essere estratto da una FlexTouch con una siringa per insulina da 100 U.

Qualsiasi medicinale non utilizzato e i rifiuti devono essere smaltiti secondo la normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S, Novo Allè, DK-2880 Bagsværd, Danimarca

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/119/019
EU/1/99/119/020
EU/1/99/119/021
EU/1/99/119/022
EU/1/99/119/023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 7 Settembre 1999
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali http://www.ema.europa.eu.

1

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoRapid PumpCart 100 unità/ml soluzione iniettabile in cartuccia.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina aspart* (equivalente a 3,5 mg). 1 cartuccia contiene 1,6 ml equivalenti a 160 unità .

*L'insulina aspart è prodotta da *Saccharomyces cerevisiae* con la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è limpida, incolore e acquosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NovoRapid è indicato per il trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La potenza degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina aspart, è espressa in unità, mentre la potenza dell'insulina umana è espressa in unità internazionali.

Il dosaggio di NovoRapid varia da paziente a paziente e deve essere determinato dal medico in base al fabbisogno del paziente. NovoRapid può essere usato per infusione continua sottocutanea di insulina (CSII) con microinfusori. Alternativamente, può essere utilizzato in associazione con l'insulina ad azione intermedia o prolungata o può essere somministrato per via endovenosa da personale sanitario. Per raggiungere un controllo glicemico ottimale si raccomandano il monitoraggio della glicemia e gli aggiustamenti della dose.

Il fabbisogno individuale di insulina negli adulti e nei bambini è compreso in genere tra 0,5 e 1,0 unità/kg/giorno. In un regime terapeutico basal-bolus, il 50-70% di questo fabbisogno può essere fornito da NovoRapid e il resto dall'insulina ad azione intermedia o prolungata.
Quando NovoRapid è utilizzato nel trattamento con microinfusori, NovoRapid è in grado di coprire entambi i fabbisogni di basale e bolo.

Un aggiustamento posologico può rendersi necessario quando i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

Popolazioni particolari

Pazienti più anziani (≥ 65 anni)
NovoRapid può essere usato nei pazienti più anziani.
Nei pazienti più anziani occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di

insulina aspart su base individuale.

Insufficienza renale ed epatica
L'insufficienza renale o epatica può ridurre il fabbisogno di insulina del paziente.
Nei pazienti con insufficienza renale o epatica occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di insulina aspart su base individuale.

Popolazione pediatrica

NovoRapid può essere usato in bambini dall'età di 2 anni in poi.

La sicurezza e l'efficacia di NovoRapid nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non è stata stabilita. Non sono disponibili dati.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Nel trasferimento da altri medicinali insulinici, può essere necessario l'aggiustamento della dose di NovoRapid e dell'insulina basale. NovoRapid inizia ad agire più rapidamente e ha una durata d'azione più breve rispetto all'insulina umana solubile. Quando la soluzione viene iniettata per via sottocutanea nella parete addominale, inizierà ad agire entro 10-20 minuti dall'iniezione. L'effetto massimo si riscontra tra 1 e 3 ore dopo l'iniezione. La durata dell'azione è compresa tra le 3 e le 5 ore.

Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia durante il trasferimento e nelle prime settimane successive ad esso (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

NovoRapid è un analogo dell'insulina ad azione rapida.
NovoRapid viene somministrato per iniezione sottocutanea nella parete addominale, nella coscia, nella parte superiore del braccio, nella regione deltoidea o nel gluteo. Le sedi di iniezione devono essere sempre ruotate all'interno della stessa regione per ridurre il rischio di lipodistrofia. L'iniezione sottocutanea nella parete addominale assicura un assorbimento più rapido rispetto ad altri siti di iniezione. Rispetto all'insulina umana solubile la maggiore rapidità di azione di NovoRapid è mantenuta indipendentemente dal sito di iniezione. La durata dell'azione varia in base alla dose, alla sede di iniezione, al flusso ematico, alla temperatura e al livello di attività fisica.

Grazie alla maggiore rapidità di azione, NovoRapid deve essere generalmente somministrato immediatamente prima di un pasto. Quando necessario può essere somministrato subito dopo un pasto.

Infusione continua sottocutanea di insulina (CSII)
NovoRapid PumpCart è usato esclusivamente con il microinfusore per insulina Accu-Chek Insight.
NovoRapid PumpCart è fornito di un foglio illustrativo con dettagliate istruzioni per l'uso da seguire.

La CSII deve essere praticata nella parete addominale. Il sito di infusione deve essere ruotato.

Quando NovoRapid è usato con i microinfusori per l'insulina, non deve essere miscelato con nessun altro medicinale insulinico.

I pazienti che praticano CSII devono ricevere istruzioni complete sull'uso dei microinfusori e sull'uso corretto del tubo per il microinfusore (vedere paragrafo 6.6). Il set per l'infusione (tubo e cannula) deve essere cambiato seguendo le istruzioni allegate al set di infusione.

I pazienti che assumono NovoRapid per CSII devono avere a disposizione un altro metodo di somministrazione di insulina da usare nel caso di guasti a carico del microinfusore.

Uso endovenoso
Se necessario, NovoRapid può essere somministrato per via endovenosa da personale sanitario.

1

Per uso endovenoso, i sistemi di infusione con NovoRapid 100 unità/ml alle concentrazioni di insulina aspart da 0,05 unità/ml a 1,0 unità/ml in soluzioni di infusione al 0,9% di cloruro di sodio, 5% di destrosio o 10% di destrosio, al 40 mmol/l di cloruro di potassio, sono stabili a temperatura ambiente per 24 ore usando sacche per infusione in polipropilene.

Benché stabile nel tempo, una certa quantità di insulina sarà inizialmente assorbita dal materiale della sacca da infusione. Durante l'infusione di insulina è necessario monitorare la glicemia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' necessario consultare il medico prima di effettuare viaggi in paesi con un diverso fuso orario poiché questo può significare che il paziente debba assumere insulina e pasti in orari diversi.

Uso improprio di NovoRapid PumpCart

NovoRapid PumpCart deve essere utilizzato solo con il microinfusore per insulina Accu-Chek Insight. Non deve essere utilizzato con altri dispositivi non progettati per la NovoRapid PumpCart (ad esempio, altri microinfusori per insulina o penne per iniezione), in quanto ciò potrebbe provocare un'errata dose di insulina e conseguente iper-o ipoglicemia.

Iperglicemia

Una posologia inadeguata o l'interruzione del trattamento, specialmente nel diabete tipo 1 può portare ad iperglicemia e a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi dell'iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetonemico. Nel diabete tipo 1, le iperglicemie non trattate potrebbero condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Ipoglicemia

L'omissione di un pasto o un'imprevista attività fisica intensa può portare all'ipoglicemia.

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico. In caso di ipoglicemia o sospetto di ipoglicemia NovoRapid non deve essere iniettato. Dopo la stabilizzazione della glicemia del paziente deve essere considerato l'aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

I pazienti che hanno riscontrato un notevole miglioramento del controllo della glicemia, ad esempio con il trattamento insulinico intensivo, devono essere informati che potrebbero andare incontro ad un cambiamento nella capacità di avvertire i sintomi premonitori dell'ipoglicemia. I comuni sintomi di allarme possono non presentarsi più nei pazienti con diabete di lunga durata.

Una conseguenza delle proprietà farmacodinamiche degli analoghi dell'insulina ad azione rapida è che in caso di ipoglicemia, questa si potrebbe presentare più precocemente dopo l'iniezione rispetto all'insulina umana solubile.

Poiché NovoRapid deve essere somministrato nella immediata vicinanza di un pasto bisogna tenere in considerazione la rapidità con la quale il medicinale agisce in presenza di malattie o di trattamenti farmacologici concomitanti che rallentano l'assorbimento del cibo.

Le malattie concomitanti, specialmente le infezioni e gli stati febbrili, aumentano in genere il

fabbisogno di insulina del paziente. Malattie concomitanti del rene, fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l'ipofisi o la tiroide possono richiedere una modifica della dose di insulina.

Quando i pazienti cambiano il tipo di insulina utilizzata, i sintomi iniziali della ipoglicemia possono cambiare o essere meno pronunciati rispetto a quelli manifestati durante il trattamento precedente.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. I cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo, origine (animale, insulina umana o analogo dell'insulina umana) e/o metodo di produzione (DNA ricombinante oppure insulina di origine animale) possono rendere necessaria una modifica della dose. Nei pazienti trasferiti a NovoRapid da un altro tipo di insulina potrebbe verificarsi la necessità di aumentare il numero di iniezioni giornaliere o di modificare la dose rispetto a quello adottato con le insuline da loro precedentemente usate. Se è necessario aggiustare la dose, ciò può avvenire con la prima dose o durante le prime settimane o i primi mesi.

Reazioni al sito di iniezione

Come in ogni terapia insulinica, si possono verificare reazioni nel sito di iniezione che comprendono dolore, arrossamenti, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito. La rotazione continua del sito di iniezione entro la stessa area riduce il rischio di sviluppare queste reazioni. Le reazioni di solito si risolvono nell'arco di pochi giorni o poche settimane. In rare occasioni, le reazioni al sito di iniezione possono richiedere l'interruzione del trattamento con NovoRapid.

Associazione di NovoRapid con pioglitazone

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l'uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e NovoRapid in associazione. Se il trattamento in associazione è utilizzato, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi un peggioramento dei sintomi.

Anticorpi anti-insulina

La somministrazione di insulina può causare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento della dose di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Numerosi medicinali sono noti influenzare il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno di insulina del paziente:
i farmaci antidiabetici orali, gli inibitori delle monoamminoossidasi (IMAO), i beta- bloccanti, gli inibitori degli enzimi convertitori dell'angiotensina (ACE-inibitori), i salicilati, gli steroidi anabolizzanti e le sulfonamidi.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno di insulina del paziente:
i contraccettivi orali, le tiazidi, i glucocorticoidi, gli ormoni tiroidei, i farmaci simpaticomimetici, l'ormone della crescita e il danazolo.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

Octreotide e lanreotide possono sia aumentare che ridurre il fabbisogno insulinico.

L’alcool può intensificare o ridurre l’effetto ipoglicemizzante dell’insulina.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

NovoRapid (insulina aspart) può essere usato in gravidanza. I dati provenienti da due studi clinici randomizzati (rispettivamente 322 e 27 gravidanze esposte) indicano assenza di effetti indesiderati dell’insulina aspart sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato rispetto all’insulina umana (vedere paragrafo 5.1).

Si raccomanda di intensificare il controllo della glicemia ed il monitoraggio delle donne diabetiche durante la gravidanza (diabete tipo 1, diabete tipo 2 o diabete gestazionale) e durante la sua pianificazione. Il fabbisogno di insulina in genere diminuisce nel primo trimestre e aumenta successivamente nel secondo e terzo trimestre. Dopo il parto, normalmente il fabbisogno insulinico torna rapidamente ai valori precedenti la gravidanza.

Allattamento

Non esistono limitazioni per la terapia con NovoRapid durante l’allattamento. La terapia a base di insulina nella donna che allatta non implica rischi per il bambino. Tuttavia, potrebbe essere necessario modificare il dosaggio di NovoRapid.

Fertilità

Studi sulla riproduzione negli animali non hanno indicato alcuna differenza tra l’insulina aspart e l’insulina umana per quanto riguarda la fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente può ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell’ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze deve essere sconsigliata la guida.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate nei pazienti in terapia con NovoRapid sono soprattutto riconducibili all’effetto farmacologico dell’insulina.

L’ipoglicemia è la reazione avversa più frequentemente riportata durante il trattamento. Le frequenze dell’ipoglicemia variano con la popolazione dei pazienti, il regime della dose e il controllo del livello della glicemia (vedere 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate).

All’inizio del trattamento con l’insulina possono verificarsi alterazione della rifrazione, edema e reazioni al sito di iniezione (dolore, arrossamento, prurito, infiammazione, livido, gonfiore e prurito al sito di iniezione). Queste reazioni sono di solito di natura transitoria. Un rapido miglioramento nel controllo della glicemia può essere associato a neuropatia acuta dolorosa che di norma è reversibile. Intensificazione della terapia insulinica con un brusco miglioramento del controllo glicemico può essere associato ad un peggioramento temporaneo della retinopatia diabetica, mentre un

miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio di progressione della retinopatia diabetica.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono basate su dati clinici e classificate in base alla frequenza e secondo la Classificazione per sistemi e organi MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 e <1/10); non comune (≥1/1.000 e < 1/100); raro (≥1/10.000 e < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario	Non comune – Orticaria, rash, eruzioni
	Molto raro – Reazioni anafilattiche*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune – Ipoglicemia*
Patologie del sistema nervoso	Raro – Neuropatia periferica (neuropatia dolorosa)
Patologie dell'occhio	Non comune - Alterazione della rifrazione
	Non comune - Retinopatia diabetica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune - Lipodistrofia *
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune – Reazioni al sito di iniezione
	Non comune - Edema

* vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni anafilattiche:
Il verificarsi di reazioni di ipersensibilità generalizzata (inclusi rash cutaneo generalizzato, prurito, sudorazione, disturbi gastrointestinali, edema angioneurotico, difficoltà nella respirazione, palpitazioni e ipotensione) è molto raro, ma può essere potenzialmente pericoloso per la vita.

Ipoglicemia:
L'ipoglicemia è la reazione avversa riportata più di frequente. Essa può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia solitamente si manifestano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

Durante le sperimentazioni cliniche, la frequenza dell'ipoglicemia varia con la popolazione dei pazienti, il regime della dose e il controllo del livello glicemico. Negli studi clinici, il numero totale di ipoglicemie non differisce tra i pazienti trattati con insulina aspart rispetto all'insulina umana.

Lipodistrofia:
La lipodistrofia (incluso lipoipertrofia, lipoatrofia) può verificarsi nel sito di iniezione. Una continua rotazione del sito di iniezione all'interno della particolare area di iniezione a riduce il rischio di sviluppo di queste reazioni.

Popolazione pediatrica

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nella popolazione pediatrica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Altre popolazioni particolari

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti più anziani e in pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio per l'insulina, tuttavia, l'ipoglicemia può svilupparsi in fasi sequenziali se sono state somministrate dosi troppo elevate rispetto al fabbisogno del paziente:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati mediante somministrazione orale di glucosio o prodotti zuccherati. Si raccomanda pertanto ai pazienti diabetici di portare sempre con sé prodotti zuccherati
- Gli episodi ipoglicemici gravi, in cui il paziente perde conoscenza, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona esperta oppure mediante glucosio somministrato per via endovenosa da un operatore sanitario. Somministrare anche il glucosio per via endovenosa se il paziente non reagisce al glucagone entro 10-15 minuti. Quando il paziente riprende conoscenza, si raccomanda la somministrazione di carboidrati orali per evitare una ricaduta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali usati nel diabete. Insuline e analoghi per uso iniettabile, ad azione rapida. Codice ATC: A10AB05.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina aspart è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato.

NovoRapid presenta una rapidità di azione maggiore rispetto all'insulina umana solubile e determina una concentrazione minore di glucosio, in base a valutazioni effettuate nelle prime quattro ore dopo i pasti. NovoRapid ha una durata di azione più breve rispetto all'insulina umana solubile dopo l'iniezione sottocutanea.

1

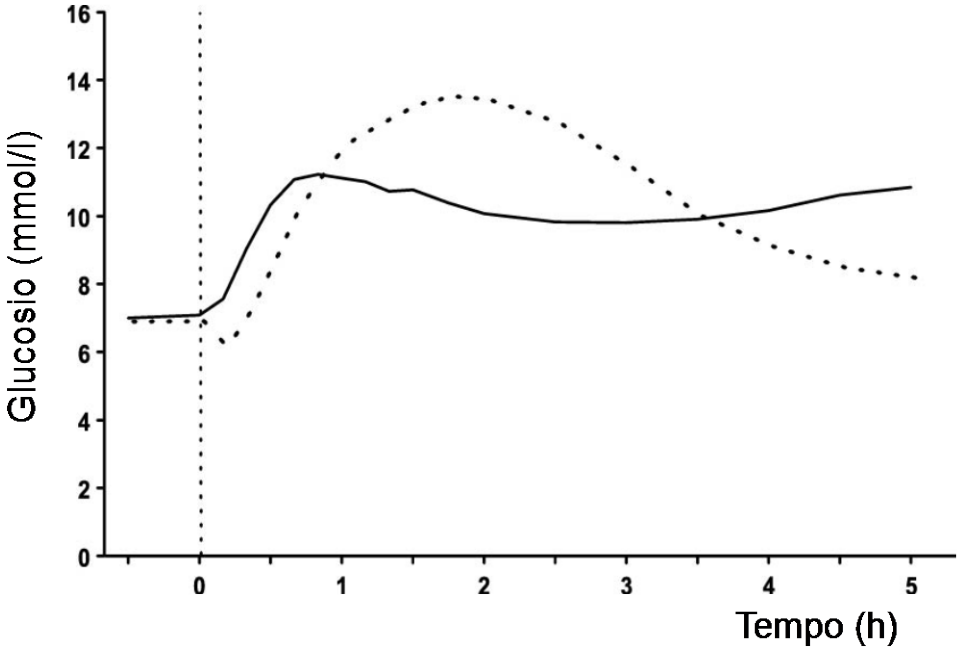


Fig. I. Concentrazioni ematiche di glucosio dopo una singola dose pre-prandiale di NovoRapid iniettato subito prima di un pasto (curva continua) o di insulina umana solubile somministrata 30 minuti prima di un pasto (curva tratteggiata) in pazienti con diabete mellito di tipo 1.

Quando viene iniettato per via sottocutanea, NovoRapid inizierà ad agire da 10 a 20 minuti dall'iniezione. L'effetto massimo si riscontra tra 1 e 3 ore dopo l'iniezione. La durata dell'azione è compresa tra le 3 e le 5 ore.

Efficacia clinica

Sperimentazioni cliniche effettuate su pazienti affetti da diabete di tipo 1 hanno dimostrato un più basso livello ematico di glucosio dopo i pasti con NovoRapid rispetto all'insulina umana solubile (Fig. I). In due sperimentazioni a lungo termine in aperto effettuate rispettivamente su 1.070 e 884 pazienti affetti da diabete di tipo 1, NovoRapid ha mostrato una diminuzione dell'emoglobina glicosilata di una percentuale dello 0,12 [95% C.I. 0,03; 0,22] e dello 0,15 [95% C.I. 0,05; 0,26] rispetto all'insulina umana: si tratta di una differenza di significato clinico dubbio.

Sperimentazioni cliniche condotte su pazienti affetti da diabete tipo 1 hanno dimostrato un minore rischio di ipoglicemia notturna con insulina aspart rispetto all'insulina umana solubile. Il rischio di ipoglicemia diurna non aumenta in modo significativo.

Popolazioni particolari

Persone più anziane (≥ 65 anni)
Uno studio randomizzato di farmacocinetica e farmacodinamica, in doppio cieco cross-over, di confronto tra insulina aspart e insulina umana è stato condotto su pazienti più anziani con diabete tipo 2 (19 pazienti di età compresa tra 65 e 83 anni, età media 70 anni). Le differenze relative nelle proprietà farmacodinamiche (GIR_{max},$AUC_{GIR,\ 0\text{-}120\ min}$) tra insulina aspart e insulina umana nei pazienti più anziani erano simili a quelle osservate in soggetti sani e in soggetti più giovani con diabete.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati uno studio clinico che ha confrontato l'insulina umana solubile pre-prandiale con l'insulina aspart post-prandiale in bambini piccoli (20 pazienti dai 2 a meno di 6 anni, studiati per 12 settimane tra i quali quattro avevano meno di 4 anni) ed uno studio farmacodinamico/farmacocinetico a singola dose in bambini (6-12 anni) e adolescenti (13-17 anni). Il profilo farmacodinamico dell'insulina aspart nei bambini è risultato simile a quello osservato negli adulti.

1

Gravidanza

Uno studio clinico di confronto tra la sicurezza e l'efficacia dell'insulina aspart e dell'insulina umana nel trattamento di donne in gravidanza con diabete tipo 1 (322 gravidanze esposte (insulina aspart: 157; insulina umana:165)) indicano l'assenza di effetti indesiderati con insulina aspart sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.
Inoltre, i dati provenienti da uno studio clinico che include 27 donne con diabete gestazionale randomizzate a trattamento con insulina aspart versus insulina umana (insulina aspart: 14; insulina umana:13), hanno mostrato profili di sicurezza simili tra i trattamenti.

L'insulina aspart a parità di concentrazione (molarità) è equipotente all'insulina umana solubile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento, distribuzione ed eliminazione

In NovoRapid la sostituzione dell'aminoacido prolina con l'acido aspartico in posizione B28 riduce la tendenza a formare esameri come accade invece con l'insulina umana solubile. NovoRapid viene pertanto assorbito più rapidamente dallo strato sottocutaneo rispetto all'insulina umana solubile.

Il tempo di massima concentrazione è, in media, pari alla metà di quello dell'insulina umana solubile. In media, nei pazienti diabetici di tipo 1, la massima concentrazione plasmatica di 492±256 pmol/l è stata raggiunta 40 (intervallo interquartile: 30-40) minuti dopo la somministrazione per via sottocutanea di una dose di 0,15 unità/kg di peso corporeo. Il ritorno dell'insulina alla concentrazione basale è avvenuta circa 4 o 6 ore dopo la somministrazione della dose. La velocità di assorbimento è stata leggermente inferiore nei pazienti diabetici di tipo 2, con conseguente abbassamento della C_{max} (352±240 pmol/l) e ritardo nel t_{max} (60 (intervallo interquartile: 50-90) minuti). La variabilità intra-individuale nel tempo di massima concentrazione è significativamente inferiore con NovoRapid rispetto all'insulina umana solubile, mentre la variabilità intra-individuale nella C_{max} con NovoRapid è maggiore.

Popolazioni particolari

Persone più anziane (≥ 65 anni)
Le differenze relative nelle proprietà farmacocinetiche tra insulina aspart e insulina umana solubile in soggetti più anziani (65-83 anni, età media 70 anni) con diabete tipo 2 erano simili a quelle osservate in soggetti sani ed in soggetti più giovani con diabete. Nei pazienti più anziani è stata osservata una diminuzione della velocità di assorbimento, con un t_{max} ritardato pari a 82 (intervallo interquartile: 60-120 minuti), mentre la C_{max} era simile a quella osservata nei soggetti più giovani con diabete tipo 2 e leggermente inferiore rispetto a quella osservata nei soggetti con diabete tipo 1.

Insufficienza epatica
Uno studio di farmacocinetica a dose singola di insulina aspart è stato condotto in 24 soggetti con funzionalità epatica che variava da normale a gravemente compromessa. In soggetti con insufficienza epatica, la velocità di assorbimento risultava diminuita e più variabile, con un t_{max} ritardato, da circa 50 min nei soggetti con funzionalità epatica normale fino a 85 min nei soggetti con disfunzione epatica moderata e grave. I valori di AUC, C_{max} e CL/F erano simili nei soggetti con una ridotta funzionalità epatica rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale.

Insufficienza renale
Uno studio di farmacocinetica a dose singola di insulina aspart è stato condotto in 18 soggetti con funzione renale che variava da normale a gravemente compromessa. Non è stato rilevato alcun apparente effetto dei valori di clearance della creatinina su AUC, C_{max}, CL/F e t_{max} dell'insulina aspart. I dati nei soggetti con insufficienza renale moderata e grave erano limitati. Non sono stati studiati soggetti con insufficienza renale che necessitano di trattamento di dialisi.

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di NovoRapid sono state studiate in bambini (6-12 anni) ed adolescenti (13-17 anni) con diabete di tipo I. L'insulina aspart è stata rapidamente assorbita in entrambi i gruppi di età con un t_{max} simile a quella degli adulti. Tuttavia, i gruppi di età hanno mostrato una diversa $C_{max,}$ sottolineando l'importanza della individualizzazione del dosaggio di NovoRapid.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology , tossicità a dosi ripetute, genotossicità,tossicità riproduttiva e sviluppo.

Nei test *in vitro*, compresi il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e IGF-1 e gli effetti sulla crescita delle cellule, il comportamento dell'insulina aspart è stato molto simile a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano, inoltre, che la dissociazione del legame al recettore dell'insulina aspart è equivalente a quella dell'insulina umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo
Fenolo
Metacresolo
Zinco cloruro
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio cloruro
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte a NovoRapid possono causare la degradazione dell'insulina aspart, ad esempio medicinali contenenti tioli o solfiti.
NovoRapid PumpCart non deve mai essere miscelato con altri medicinali insulinici come descritto nel paragrafo 4.2.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 30 mesi.

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: NovoRapid PumpCart nel trasporto come scorta può essere conservato per un massimo di 2 settimane sotto 30°C. Successivamente può essere usato nel microinfusore di insulina Accu-Chek Insight per un massimo di 7 giorni sotto 37°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: conservare sotto 37 °C (in uso) o sotto 30 °C (trasporto come scorta). Non refrigerare. Non congelare.

Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,6 ml di soluzione in cartuccia (vetro di tipo I) con uno stantuffo (bromobutile) e un tappo in gomma (bromobutile/polisoprene).

Confezione da 5 cartucce e confezioni multiple contenenti 25 (5 confezioni da 5) cartucce.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Gli aghi, il set di infusione e NovoRapid PumpCart non devono essere condivisi. NovoRapid PumpCart è una cartuccia preriempita pronta per l'uso direttamente nel microinfusore. La cartuccia non deve essere riempita nuovamente. Fare riferimento al foglio illustrativo con dettagliate istruzioni per l'uso.

Per assicura la dose corretta, NovoRapid PumpCart non deve essere usato in una penna per insulina.

Non usare il medicinale se nota che la soluzione non appare limpida, incolore e acquosa.

Non deve essere usato NovoRapid PumpCart che ha subìto un congelamento.

NovoRapid PumpCart può essere utilizzato solamente con i microinfusori di insulina Accu-Chek Insight come descritto nel paragrafo 4.2. I tubi, la cui superficie interna è composta da polietilene o poliolefina, sono stati valutati e trovati compatibili con l'uso dei microinfusori.

In caso di emergenza in già utilizzatori di NovoRapid (ospedalizzazione o malfunzionamento dei microinfusori), NovoRapid PumpCart può essere sostituito con una siringa per insulina da 100 U.

Qualsiasi medicinale non utilizzato e i rifiuti devono essere smaltiti secondo la normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S, Novo Allè, DK-2880 Bagsværd, Danimarca

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/119/024
EU/1/99/119/025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 7 Settembre 1999
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali http://www.ema.europa.eu.

1

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

1

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
DK-4400 Kalundborg
Danimarca

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

NovoRapid flaconcino, InnoLet, FlexTouch e PumpCart:

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

NovoRapid Penfill e FlexPen:

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

Novo Nordisk Production SAS
45, Avenue d'Orléans
F-28002 Chartres
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO SICUREZZA ED EFFICACIA DELL'UTILIZZAZIONE

1

- **Piano di gestione del Rischio (RMP)**

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
– su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali;
– ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

1

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

l

A. ETICHETTATURA

1

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

CONFEZIONE ESTERNA (FLACONCINO)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoRapid 100 unità/ml soluzione iniettabile
Insulina aspart

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina aspart (equivalenti a 3,5 mg). 1 flaconcino contiene 10 ml equivalenti a 1000 unità.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

glicerolo, fenolo, metacresolo, zinco cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido per aggiustamento del pH ed acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

1 flaconcino da 10 ml
5 flaconcini da 10 ml
Confezione multipla: 5 confezioni da 1 flaconcino da 10 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo o endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore e acquosa

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/
Durante l'uso: usare entro 4 settimane

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Durante l'uso: Non refrigerare. Conservare sotto 30°C
Non congelare
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l'ago dopo ogni iniezione

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/119/001 1 flaconcino da 10 ml
EU/1/99/119/008 5 flaconcini da 10 ml
EU/1/99/119/015 Confezione multipla : 5 confezioni da 1 flaconcino da 10 ml

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoRapid

1

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

ETICHETTA DELL'INVOLUCRO ESTERNO DELLE CONFEZIONI MULTIPLE (FLACONCINO)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoRapid 100 unità/ml soluzione iniettabile
Insulina aspart

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina aspart (equivalenti a 3,5 mg). 1 flaconcino contiene 10 ml equivalenti a 1000 unità.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

glicerolo, fenolo, metacresolo, zinco cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido per aggiustamento del pH ed acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

1 x 10 ml flaconcino. Questa è una confezione multipla da 5 flaconcini non vendibili separatamente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo o endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore e acquosa

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/
Durante l'uso: usare entro 4 settimane

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima dell’apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Durante l’uso: Non refrigerare. Conservare sotto 30°C
Non congelare
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l’ago dopo ogni iniezione

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/119/015

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L’USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

1

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA (FLACONCINO)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

NovoRapid 100 unità/ml soluzione iniettabile
Insulina aspart
Uso SC, EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 ml
1 flaconcino da 10 ml contiene 1.000 unità

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

CONFEZIONE ESTERNA (CARTUCCIA. Penfill)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoRapid Penfill 100 unità/ml soluzione iniettabile
Insulina aspart

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina aspart (equivalenti a 3,5 mg).1 cartuccia da 3 ml contiene 300 unità.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

glicerolo, fenolo, metacresolo, zinco cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido per aggiustamento del pH ed acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.
5 x 3 ml cartucce
10 x 3 ml cartucce

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo o endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore e acquosa
Per l'uso da parte di una sola persona

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/
Durante l'uso: usare entro 4 settimane

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima dell’apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Durante l’uso: Non refrigerare. Conservare sotto 30°C
Non congelare
Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggerla dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l’ago dopo ogni iniezione

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/119/003 5 cartucce da 3 ml
EU/1/99/119/006 10 cartucce da 3 ml

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L’USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoRapid Penfill

1

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA (CARTUCCIA. Penfill)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

NovoRapid Penfill 100 unità/ml
Soluzione iniettabile
Insulina aspart
Uso SC, EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Penfill

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

CONFEZIONE ESTERNA (PENNA PRERIEMPITA. FlexPen)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoRapid FlexPen 100 unità/ml soluzione iniettabile in penna preriempita
Insulina aspart

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina aspart (equivalenti a 3,5 mg) 1 penna preriempita contiene 3 ml equivalenti a 300 unità.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

glicerolo, fenolo, metacresolo, zinco cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido per aggiustamento del pH ed acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

1 x 3 ml penna preriempita
5 x 3 ml penne preriempite
10 x 3 ml penne preriempite
1 x 3 ml penne preriempite + 7 aghi NovoFine
1 x 3 ml penne preriempite + 7 aghi NovoTwist

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Gli aghi non sono compresi
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo o endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore e acquosa
Per l'uso da parte di una sola persona
Concepita per l'utilizzo con aghi monouso NovoFine o NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/
Durante l’uso: usare entro 4 settimane

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima dell’apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Durante l’uso: non refrigerare. Conservare sotto 30°C
Non congelare
Tenere il cappuccio sulla penna per proteggerla dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l’ago dopo ogni iniezione

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/119/011 1 penna da 3 ml
EU/1/99/119/009 5 penne da 3 ml
EU/1/99/119/010 10 penne da 3 ml
EU/1/99/119/017 1 penna da 3 ml e 7 aghi NovoFines
EU/1/99/119/018 1 penna da 3 ml e 7 aghi NovoTwist

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L’USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoRapid FlexPen

1

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA (PENNA PRERIEMPITA. FlexPen)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

NovoRapid FlexPen 100 unità/ml soluzione iniettabile
Insulina aspart
Uso SC, EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

FlexPen

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

1

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

CONFEZIONE ESTERNA (PENNA PRERIEMPITA. InnoLet)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoRapid InnoLet 100 unità/ml soluzione iniettabile
Insulina aspart

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina aspart (equivalenti a 3,5 mg). 1 penna preriempita contiene 3 ml equivalenti a 300 unità.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

glicerolo, fenolo, metacresolo, zinco cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido per aggiustamento del pH ed acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

1 x 3 ml penna preriempita
5 x 3 ml penne preriempite
10 x 3 ml penne preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Gli aghi non sono compresi
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo o endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore e acquosa
Per l'uso da parte di una sola persona
Concepita per essere usata con aghi monouso NovoFine di lunghezza fino a 8 mm

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/

Durante l’uso: usare entro 4 settimane

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima dell’apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Durante l’uso: non refrigerare. Conservare sotto 30°C
Non congelare
Tenere il cappuccio sulla penna per proteggerla dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l’ago dopo ogni iniezione

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/119/012 1 penna da 3 ml
EU/1/99/119/013 5 penne da 3 ml
EU/1/99/119/014 10 penne da 3 ml

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L’USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoRapid InnoLet

1

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA (PENNA PRERIEMPITA. InnoLet)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

NovoRapid InnoLet 100 unità/ml
Soluzione iniettabile
Insulina aspart
Uso SC, EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

InnoLet

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

1

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

CONFEZIONE ESTERNA (PENNA PRERIEMPITA. FlexTouch)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoRapid FlexTouch 100 unità/ml soluzione iniettabile
Insulina aspart

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina aspart (equivalenti a 3,5 mg). 1 penna preriempita contiene 3 ml equivalenti a 300 unità.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

glicerolo, fenolo, metacresolo, zinco cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido per aggiustamento del pH ed acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

1 x 3 ml penna preriempita
5 x 3 ml penne preriempite
2 x (5 x 3 ml) penne preriempite
10 x 3 ml penne preriempite
1 x 3 ml penne preriempite + 7 aghi NovoFine
1 x 3 ml penne preriempite + 7 aghi NovoTwist

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Gli aghi non sono compresi
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo o endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore e acquosa
Per l'uso da parte di una sola persona
Concepita per l'utilizzo con aghi monouso NovoFine o NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/
Durante l'uso: usare entro 4 settimane

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Durante l'uso: non refrigerare. Conservare sotto 30°C
Non congelare
Tenere il cappuccio sulla penna per proteggerla dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l'ago dopo ogni iniezione

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/119/019 1 penna da 3 ml
EU/1/99/119/020 5 penne da 3 ml
EU/1/99/119/021 5 penne da 3 ml. Questa è parte di una confezione multipla da 10 penne non vendibili separatmente
EU/1/99/119/022 1 penna da 3 ml e 7 aghi NovoFine
EU/1/99/119/023 1 penna da 3 ml e 7 aghi NovoTwist

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoRapid FlexTouch

1

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO DEI CONDIZIONAMENTI PRIMARI

ETICHETTA DELL'INVOLUCRO ESTERNO DELLE CONFEZIONI MULTIPLE (PENNE PRERIEMPITE. FlexTouch)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoRapid FlexTouch 100 unità/ml soluzione iniettabile
Insulina aspart

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina aspart (equivalenti a 3,5 mg) .1 penna preriempita contiene 3 ml equivalenti a 300 unità.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

glicerolo, fenolo, metacresolo, zinco cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido per aggiustamento del pH ed acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

2 x (5 x 3 ml). Questa è una confezione multipla da 10 penne preriempite e le penne preriempite non sono vendibili separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Gli aghi non sono compresi
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo o endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore e acquosa
Per l'uso da parte di una sola persona
Concepita per l'utilizzo con aghi monouso NovoFine o NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/
Durante l’uso: usare entro 4 settimane

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima dell’apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Durante l’uso: non refrigerare. Conservare sotto 30°C
Non congelare
Tenere il cappuccio sulla penna per proteggerla dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l’ago dopo ogni iniezione

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/119/021

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L’USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

1

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA (PENNA PRERIEMPITA. FlexTouch)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

NovoRapid FlexTouch 100 unità/ml
Soluzione iniettabile
Insulina aspart
Uso SC, EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

FlexTouch

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

1

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

CONFEZIONE ESTERNA (CARTUCCIA. PumpCart)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoRapid Pump Cart 100 unità/ml soluzione iniettabile in cartuccia
Insulina aspart

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina aspart (equivalenti a 3,5 mg). 1 cartuccia contiene 1,6 ml equivalenti a 160 unità

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

glicerolo, fenolo, metacresolo, zinco cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido per aggiustamento del pH ed acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

5 x 1,6 ml cartucce

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo o endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore e acquosa
Per l'uso da parte di una sola persona
Solo per l'uso con microinfusore di insulina Accu-Chek Insight

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/
Durante l'uso con microinfusori : usare entro 7 giorni

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Trasportata come scorta: può essere usata fino a 2 settimane sotto 30°C
Durante l'uso: non refrigerare. Conservare sotto 37°C
Non congelare
Tenere la cartuccia nella confezione per proteggerla dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/119/024 5 cartucce da 1,6 ml

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoRapid PumpCart

1

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA (CARTUCCIA. PumpCart)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

NovoRapid PumpCart 100 unità/ml soluzione iniettabile
Insulina aspart
Uso SC, EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso con micronifusore Accu-Chek Insight

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,6 ml

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

1

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

CONFEZIONE MULTIPLA ETICHETTA (CARTUCCIA. PumpCart – con blu box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoRapid PumpCart 100 unità/ml soluzione iniettabile in cartuccia
Insulina aspart

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina aspart (equivalenti a 3,5 mg). 1 cartuccia contiene 1,6 ml equivalenti a 160 unità,

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

glicerolo, fenolo, metacresolo, zinco cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio cloruro, acido cloridrico/sodio idrossido per aggiustamento del pH ed acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione multipla: 25 (5 confezioni da 5) cartucce

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo o endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore e acquosa
Per l'uso da parte di una sola persona
Solo per l'uso con microinfusore di insulina Accu-Chek Insight

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/
Durante l'uso con microinfusori : usare entro 7 giorni

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Trasportata come scorta: può essere usata fino a 2 settimane sotto 30°C
Durante l'uso: non refrigerare. Conservare sotto 37°C
Non congelare
Tenere la cartuccia nella confezione per proteggerla dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/119/025 25 (5 confezioni da 5) cartucce

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoRapid PumpCart

1

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

CONFEZIONE ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (CARTUCCIA. PumpCart – senza blu box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoRapid PumpCart 100 unità/ml soluzione iniettabile in cartuccia
Insulina aspart

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina aspart (equivalenti a 3,5 mg). 1 cartuccia contiene 1,6 ml equivalenti a 160 unità

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

glicerolo, fenolo, metacresolo, zinco cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio cloruro, acido cloridrico/sodio idrossido per aggiustamento del pH ed acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

5 cartucce. Le componenti di una confezione multipla non possono essere vendute separatamente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo o endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenene fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore e acquosa
Per l'uso da parte di una sola persona
Solo per l'uso con microinfusore di insulina Accu-Chek Insight

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/
Durante l'uso con microinfusori : usare entro 7 giorni

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Trasportata come scorta: può essere usata fino a 2 settimane sotto 30°C
Durante l'uso: non refrigerare. Conservare sotto 37°C
Non congelare
Tenere la cartuccia nella confezione per proteggerla dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/119/025 25 (5 confezioni da 5) cartucce

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoRapid PumpCart

1

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

l

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

NovoRapid 100 unità/ml soluzione iniettabile in flaconcino
Insulina aspart

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico o all'infermiere o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cosa è NovoRapid e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare NovoRapid
3. Come usare NovoRapid
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare NovoRapid
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cosa è NovoRapid e a che cosa serve

NovoRapid è un'insulina moderna (analogo dell'insulina) ad azione rapida. Le insuline moderne sono una versione migliorata dell'insulina umana.

NovoRapid è usato per ridurre l'elevato livello di zucchero nel sangue in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi con diabete mellito (diabete). Il diabete è una malattia in cui il corpo non produce insulina sufficiente per il controllo del livello di zucchero nel sangue. Il trattamento con NovoRapid aiuta a prevenire le complicanze del diabete.

NovoRapid inizierà a ridurre il livello dello zucchero nel sangue dopo 10-20 minuti dall'iniezione, il suo effetto massimo si avrà tra 1 e 3 ore dopo l'iniezione e l'effetto durerà per 3-5 ore. A causa di questa breve durata d'azione, NovoRapid normalmente deve essere preso in associazione a preparati insulinici ad azione intermedia o prolungata. Inoltre NovoRapid può essere usato per l'infusione continua in microinfusori.

2. Cosa deve sapere prima di usare NovoRapid

Non usi NovoRapid

- ► Se è allergico all'insulina aspart, o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (vedere paragrafo 6 Contenuto della confezione e altre informazioni).
- ► Se avverte i segni premonitori di una crisi ipoglicemica, ovvero un basso livello di zuccheri nel sangue (vedere a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni nel paragrafo 4*).*
- ► Se il tappo protettivo è allentato o è mancante. Ogni flaconcino ha un tappo protettivo anti-manomissione, di plastica. Qualora il tappo non fosse in perfette condizioni al momento dell'acquisto restituisca il flaconcino al fornitore.
- ► Se NovoRapid non è stato conservato correttamente o è stato congelato (vedere paragrafo *5* Come conservare NovoRapid).
- ► Se l'insulina non appare come acqua limpida, incolore e acquosa.

Non usi NovoRapid, se si verifica uno di questi casi. Parli con il medico, l'infermiere o il farmacista

per un consiglio.

Prima di usare NovoRapid

► Controlli l'etichetta per accertarsi che si tratti del tipo giusto di insulina.
► Rimuova il cappuccio protettivo.
► Usi sempre un nuovo ago ad ogni iniezione per prevenire contaminazioni.
► Gli aghi e le siringhe non devono essere condivisi con altri.

Avvertenze e precauzioni

Alcune condizioni e attività possono influenzare il bisogno di insulina. Consulti il medico:
► Se ha disturbi renali o al fegato, o con le ghiandole surrenali, pituitaria e tiroidee.
► Se c'è stato un incremento dell'attività fisica o un cambiamento nella dieta abituale, poiché questo potrebbe influire sul livello dello zucchero nel sangue.
► Se si ammala,continui la terapia con insulina e consulti il medico.
► Se intende effettuare viaggi all'estero viaggiare in paesi con un diverso fuso orario può far variare il fabbisogno insulinico e gli orari delle iniezioni.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambino al di sotto di 2 anni di età poiché nessuno studio clinico è stato condotto in bambini al di sotto di 2 anni.

Altri medicinali e NovoRapid

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.
Alcuni medicinali influenzano il modo in cui lo zucchero nel sangue agisce nel nostro corpo e possono far variare il fabbisogno insulinico. Di seguito sono elencati i più importanti medicinali in grado di influenzare il trattamento insulinico.

<u>Il livello di zucchero nel sangue potrebbe abbassarsi (ipoglicemia), se assume:</u>
- Altri medicinali per il trattamento del diabete
- Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO) (usati per trattare la depressione)
- Beta-bloccanti (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta)
- Inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE-inibitori, usati per il trattamento di alcune patologie cardiache o della pressione sanguigna alta)
- Salicilati (usati per alleviare il dolore e abbassare la febbre)
- Steroidi anabolizzanti (come il testosterone)
- Sulfonamidi (usati per il trattamento delle infezioni).

<u>Il livello di zucchero nel sangue potrebbe aumentare (iperglicemia), se assume:</u>
- Contraccettivi orali (pillole per il controllo delle nascite)
- Tiazidi (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta o dell'eccessiva ritenzione idrica)
- Glucocorticoidi (come il "cortisone" usato per il trattamento delle infiammazioni)
- Ormoni tiroidei (usati per trattare le patologie della ghiandola della tiroide)
- Simpaticomimetici, come epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina, usati per il trattamento dell'asma
- Ormone della crescita (medicinale usato per stimolare la crescita scheletrica e somatica e che influisce significativamente sui processi metabolici del corpo)
- Danazolo (medicinale che agisce sull'ovulazione).

Octreotide e lancreotide (usati per il trattamento dell'acromegalia, un raro disturbo ormonale che solitamente si presenta in adulti di mezza età, causato da un'eccessiva produzione dell'ormone della crescita dell'ipofisi) potrebbero aumentare o diminuire il livello di zucchero nel sangue.

I beta-bloccanti (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta) possono indebolire o sopprimere completamente i sintomi premonitori che possono aiutarla a riconoscere un basso livello di zucchero nel sangue.

Pioglitazone (compresse usate per il trattamento del diabete di tipo 2)
Alcuni pazienti affetti da diabete di tipo 2 di lunga durata e con disturbi cardiaci o precedente ictus che sono stati trattati con pioglitazone e insulina, hanno manifestato insufficienza cardiaca. Informi il medico immediatamente se manifesta segni di insufficienza cardiaca come respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Se ha assunto uno qualsiasi dei medinali elencati, informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

Bere alcool e assumere NovoRapid

► Se assume alcool, il fabbisogno di insulina può cambiare poiché il livello di zucchero nel sangue può aumentare o diminuire. Si raccomanda un attento controllo.

Gravidanza e allattamento

► Se è in corso una gravidanza, sospetta o sta programmando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. NovoRapid può essere utilizzato durante la gravidanza. Il fabbisogno insulinico può richiedere un aggiustamento durante la gravidanza e dopo il parto. E' importante controllare accuratamente il diabete, in particolare prevenire gli episodi ipoglicemici, anche per la salute del bambino.
► Non ci sono restrizioni al trattamento con NovoRapid durante l'allattamento.

Consulti il medico, l'infermiere o il farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale durante la gravidanza o l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

► Contatti il medico circa l'opportunità di guidare o utilizzare macchinari:
• se ha frequenti episodi di ipoglicemia
• se le è difficile riconoscere i segni premonitori dell'ipoglicemia.

Se la glicemia è alta o bassa, la capacità di concentrazione e di reazione può essere condizionata, e di conseguenza anche la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tenga presente che potrebbe mettere in pericolo se stesso o gli altri.

NovoRapid inizia ad agire rapidamente pertanto se c'è una ipoglicemia, questa si potrebbe presentare più precocemente dopo l'iniezione rispetto all'insulina umana solubile.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di NovoRapid

NovoRapid contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, vale a dire che NovoRapid è essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare NovoRapid

Dose e quando assumere insulina

Usi sempre l'insulina secondo la prescrizione del medico e segua attentamente i suoi consigli. Se non è sicuro consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.

NovoRapid è generalmente assunto subito prima i pasti. Mangi un pasto o uno snack entro 10 minuti dall'iniezione per evitare un basso livello di zucchero nel sangue. Se necessario, NovoRapid può

1

essere somministrato subito dopo un pasto. Vedere per informazione Come e dove iniettare.

Non cambi l'insulina a meno che il medico non le dica di farlo. Se il medico ha cambiato il tipo o la marca di insulina da lei utilizzata potrebbe essere necessario un aggiustamento posologico da parte del medico stesso**.**

Uso nei bambini e adolescenti

NovoRapid può essere usato in bambinie adolescenti dall'età di due anni in poi invece di insulina umana solubile quando si preferisce un inizio rapido dell'azione. Ad esempio quando è difficile dosare il bambino in rapporto ai pasti.

Uso in gruppi particolari di pazienti

Se ha insufficienza renale o del fegato, o se ha più di 65 anni, occorre monitorare lo zucchero nel sangue regolarmente e parlare con il medico dell'aggiustamento della dose di insulina.

Come e dove iniettare

NovoRapid si somministra per iniezione sotto la pelle (uso sottocutaneo) o per infusione continua con microinfusori. La somministrazione con microinfusori richiede dettagliate istruzioni da parte del personale sanitario. Non inietti mai l'insulina direttamente in vena (via endovenosa) o nel muscolo (intramuscolare). Se necessario NovoRapid può essere somministrato direttamente in vena, ma questo deve essere fatto esclusivamente da personale sanitario.

Ad ogni iniezione, vari il sito di iniezione entro la particolare area della pelle che usa solitamente. Questo può ridurre il rishio di sviluppare noduli o avvallamenti cutanei (vedere paragrafo 4, Possibili effetti indesiderati). Le migliori zone per praticarsi l'iniezione sono: l'addome, la parte superiore del braccio o la parte anteriore della coscia. L'insulina agirà più rapidamente se iniettata nell'addome. Controlli sempre regolarmente la glicemia.

Come iniettare NovoRapid

<u>Se usa un solo tipo di insulina</u>
1. Aspiri nella siringa una quantità di aria pari alla dose di insulina che deve iniettare. Inietti l'aria nel flaconcino.
2. Capovolga flaconcino e siringa e aspiri la corretta dose di insulina nella siringa. Estragga l'ago dal flaconcino. Espella quindi l'aria dalla siringa e controlli che la dose sia corretta.

<u>Se è necessario miscelare due tipi di insulina</u>
1. Immediatamente prima dell'utilizzo, ruoti tra le mani il flaconcino con l'insulina ad azione prolungata (lattescente) fino a quando il liquido non appare uniformemente bianco e lattescente.
2. Aspiri nella siringa una quantità di aria pari alla dose di insulina ad azione prolungata. Inietti l'aria nel flaconcino contenente l'insulina ad azione prolungata ed estragga l'ago.
3. Aspiri nella siringa una quantità di aria pari alla dose di NovoRapid. Inietti l'aria nel flaconcino contenente NovoRapid. Capovolga flaconcino e siringa e aspiri la dose prescritta di NovoRapid. Espella quindi l'aria dalla siringa e controlli che la dose sia corretta.
4. Inserisca l'ago nel flaconcino contenente l'insulina ad azione prolungata, capovolga flaconcino e siringa e aspiri la dose prescritta. Espella quindi l'aria dalla siringa e controlli che la dose sia corretta. Inietti subito la soluzione miscelata.
5. Misceli sempre nella stessa sequenza NovoRapid e insulina ad azione prolungata.

Come iniettare NovoRapid

- ► Inietti l'insulina sottocute. Usi la tecnica per la somministrazione fornita dal medico o infermiere.
- ► Attenda almeno 6 secondi prima di estrarre l'ago dal sottocutaneo per assicurarsi di aver

iniettato tutta la dose di insulina.
► Getti l'ago dopo ogni inezione.

Uso nei microinfusori

Non misceli NovoRapid con altri tipi di insulina nei microinfusori.
Segua le istruzioni fornite dal medico riguardo all'uso di NovoRapid nel microinfusore. Prima di usare NovoRapid nel microinfusore si assicuri di aver compreso le istruzioni sull'uso e le informazioni su qualsiasi azione da intraprendere in caso di malattia, iper o ipoglicemia o malfunzionamento del microinfusore.
- Prima di inserire l'ago, lavi accuratamente con acqua e sapone le mani e la cute nel punto in cui sarà inserito l'ago per prevenire infezioni nel sito di infusione.
- Quando è inserito un nuovo serbatoio, si assicuri che non vi siano bolle d'aria sia nella siringa che nel tubo.
- Il set di infusione (tubo ed aghi) deve essere cambiato seguendo le istruzioni allegate al set di infusione.

Per avvertire appieno i benefici dell'infusione dell'insulina e per scoprire eventuali malfunzionamenti del microinfusore, misuri la glicemia regolarmente.

Cosa fare in caso di malfunzionamento del microinfusore

Tenga sempre a portata di mano un metodo alternativo di somministrazione dell'insulina per l'iniezione sottocutanea nel caso di malfunzionamento del microinfusore.

Se prende più insulina di quanto deve

Se prende troppa insulina il livello di zucchero nel sangue si abbassa troppo (ipoglicemia). Vedere a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni nel paragrafo 4.

Se dimentica di prendere la sua insulina

Se dimentica di prendere l'insulina il livello di zucchero nel sangue diventa troppo alto (iperglicemia). Vedere c) Effetti del diabete nel paragrafo 4.

Se interrompe il trattamento con la sua insulina

Non interrompa il trattamento con l'insulina senza averne parlato con il medico, che le dirà che cosa bisogna fare. Questo potrebbe portare ad un elevato livello di zucchero nel sangue (grave iperglicemia) e a chetacidosi. Vedere c) Effetti del diabete nel paragrafo 4.

Se ha qualsiasi altra domanda sull'uso di questo medicinale, chieda al medico, all'infermiere o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni.

Il basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia) è un effetto indesiderato molto comune. Si può verificare in più di 1 persona su 10.

Potrebbe avere un basso livello di zucchero nel sangue se:
- Inietta troppa insulina.

- Mangia troppo poco o salta i pasti.
- Fa più attività fisica del solito.
- Assume alcool (vedere Bere alcool e assumere NovoRapid nel paragrafo 2).

Sintomi premonitori di un basso livello di zucchero nel sangue: sudorazione fredda; pelle fredda e pallida; mal di testa; battito cardiaco accelerato; sensazione di malessere; molta fame; disturbi visivi temporanei; sonnolenza; stanchezza e debolezza inusuali; nervosismo o tremore; ansia; stato confusionale; difficoltà di concentrazione.

Una grave ipoglicemia può portare alla perdita di coscienza. Se una grave ipoglicemia prolungata non è trattata, può causare un danno cerebrale (transitorio o permanente) fino al decesso. Può riprendere conoscenza più velocemente con un'iniezione dell'ormone glucagone effettuata da qualcuno che sa come usarlo. Se le viene somministrato glucagone avrà bisogno di glucosio o di uno spuntino dolce appena riprende conoscenza. Se non risponde al trattamento con glucagone dovrà essere trasportato in ospedale.

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è basso:
- ► Se lo zucchero nel sangue è troppo basso, mangi zollette di zucchero o un altro snack ad alto contenuto in zucchero (caramelle, biscotti, succo di frutta). Misuri lo zucchero nel sangue se possibile e poi riposi. Porti sempre con sé zollette di zucchero, caramelle, biscotti o succhi di frutta, da utilizzarsi in caso di necessità.
- ► Quando i sintomi dell'ipoglicemia sono scomparsi o quando la glicemia si è stabilizzata continui il trattamento insulinico.
- ► Se ha un basso livello di zucchero nel sangue può perdere coscienza, se ha avuto bisogno dell'iniezione di glucagone, o se ha molti episodi di basso livello di zucchero nel sangue, parli con il medico. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della quantità, degli orari di assunzione dell'insulina, del cibo e dell'attività fisica.

Informi le persone a lei vicine che è diabetico e quali possono essere le conseguenze, compreso il rischio di svenimento a causa di una ipoglicemia. Spieghi che, nel caso in cui dovesse svenire, devono girarla su un fianco e richiedere l'immediato intervento di un medico. È opportuno che non le vengano somministrati cibo o bevande poiché questi potrebbero soffocarla.

Reazione allergica grave a NovoRapid o ad uno dei suoi eccipienti (chiamata reazione allergica sistemica) è un effetto indesiderato può essere un potenziale pericolo di vita. Si può verificare in meno di 1 persona su 10.000.

Contatti immediatamente il medico:
- se i segni di allergia si diffondono ad altre parti dell'organismo
- se improvvisamente avverte uno stato di malessere, e: comincia a sudare; comincia a sentirsi male (vomito); ha difficoltà respiratorie; il battito cardiaco è accelerato; ha le vertigini.
- ► Se nota uno qualsiasi di questi segni, contatti il medico immediatamente.

b) Elenco di altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati non comuni
Possono interessare meno di 1 persona ogni 100.

Segni di allergia: reazioni allergiche locali (dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito) al sito di iniezione. Questi sintomi di solito scompaiono entro poche settimane di trattamento. Se i sintomi non scompaiono o si diffondono ad altre parti dell'organismo , si rivolga al medico immediatamente. Vedere anche Reazione allergica grave.

Disturbi visivi: all'inizio del trattamento insulinico potrebbero verificarsi disturbi visivi, ma generalmente si tratta di una reazione temporanea.

Alterazioni nel sito di iniezione (lipodistrofia): il tessuto adiposo sottocutaneo nel sito di iniezione può

ridursi (lipoatrofia) oppure ispessirsi (lipoipertrofia). Per ridurre il rischio di sviluppare queste alterazioni della pelle, è utile cambiare il punto di iniezione ad ogni somministrazione. Se nota un avvallamento od un ispessimento cutaneo nel punto di iniezione, informi il medico o l'infermiere. Queste reazioni possono peggiorare o possono far variare l'assorbimento dell'insulina se iniettata in tal punto.

Articolazioni gonfie: all'inizio del trattamento insulinico, la ritenzione idrica può provocare gonfiore intorno alle caviglie e ad altre articolazioni. Si tratta di un fenomeno che presto scompare. In caso contrario, contatti il medico.

Retinopatia diabetica (un disturbo dell'occhio legato al diabete che può portare alla perdita della vista): Se ha la retinopatia diabetica e la glicemia migliora molto velocemente, la retinopatia potrebbe peggiorare. Si informi presso il medico.

Effetti indesiderati rari
Possono interessare meno di 1 persona ogni 1.000.

Neuropatia periferica (dolore dovuto a danni ai nervi): un rapido miglioramento del livello di zucchero nel sangue può indurre a dolore dei nervi, ciò è chiamato neuropatia periferica e scompare spontaneamente.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se compare uno degli effetti indesiderati, informi il medico, l'infermiere o il farmacista. Ciò include anche un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

c) Altri effetti del diabete

Elevato livello di zucchero nel sangue (iperglicemia)

Potrebbe avere un elevato livello di zucchero nel sangue se:
- Non ha iniettato abbastanza insulina.
- Ha dimenitcato di assumere insulina o ne ha interrotto l'assunzione.
- Assume ripetutamente meno insulina del necessario.
- Ha un'infezione o la febbre.
- Mangia più del solito.
- Fa meno attività fisica del solito.

Sintomi premonitori di un elevato livello di zucchero nel sangue:
I sintomi premonitori appaiono gradualmente. Includono: emissione di una quantità di urina superiore alla norma; sete; perdita di appetito; sensazione di malessere (nausea o vomito); sensazione di sonnolenza o stanchezza; pelle secca, arrossata; bocca secca e alito fruttato (acetone).

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è alto:
- ► Se avverte uno di questi sintomi: controlli la glicemia, se può, controlli l'eventuale presenza di chetoni nelle urine e contatti immediatamente un medico.
- ► Questi possono essere i sintomi di una condizione molto grave chiamata chetoacidosi diabetica (accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta metabolizzando grasso invece di zucchero). Se non trattata, potrebbe portare al coma diabetico ed eventualmente al decesso.

5. Come conservare NovoRapid

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla sua confezione, dopo SCAD.
La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.
Tenga il flaconcino nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero a 2°C - 8°C. Non congelare.

Durante l'uso o quando trasportato come scorta: il prodotto può essere conservato per un massimo di 4 settimane. Conservare sotto 30°C . Non refrigerare o congelare.

Getti l'ago dopo ogni iniezione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene NovoRapid

- Il principio attivo è insulina aspart. Ogni ml contiene 100 unità di insulina aspart. Ogni flaconcino contiene 1.000 unità di insulina aspart in 10 ml di soluzione iniettabile.
- Gli eccipienti sono glicerolo, fenolo, metacresolo, zinco cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di NovoRapid e contenuto della confezione

NovoRapid si presenta come una soluzione iniettabile.

Confezioni da 1 e 5 flaconcini da 10 ml o in una confezione multipla da 5 x (1 x 10 ml) flaconcini. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La soluzione è limpida, incolore e acquosa.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore:

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danimarca

Questo foglio è stato rivisto l'ultima volta in

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

NovoRapid Penfill 100 unità/ml soluzione iniettabile in cartuccia
Insulina aspart

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cosa è NovoRapid e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare NovoRapid
3. Come usare NovoRapid
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare NovoRapid
6. Contenuto delle confezioni e altre informazioni

1. Che cosa è NovoRapid e a che cosa serve

NovoRapid è un'insulina moderna (analogo dell'insulina) ad azione rapida. Le insuline moderne sono delle versioni migliorate dell'insulina umana.

NovoRapid è usato per ridurre l'elevato livello di zucchero nel sangue in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi con diabete mellito (diabete). Il diabete è una malattia in cui il corpo non produce insulina sufficiente per il controllo del livello di zucchero nel sangue. Il trattamento con NovoRapid aiuta a prevenire le complicanze del diabete.

NovoRapid inizierà a ridurre il livello dello zucchero nel sangue dopo 10-20 minuti dall'iniezione, il suo effetto massimo si avrà tra 1 e 3 ore dopo l'iniezione e l'effetto durerà per 3-5 ore. A causa di questa breve durata d'azione, NovoRapid normalmente deve essere preso in associazione a preparati insulinici ad azione intermedia o prolungata. Inoltre NovoRapid può essere usato per l'infusione continua in microinfusori.

2. Cosa deve sapere prima di usare NovoRapid

Non usi NovoRapid

- ► Se è allergico all'insulina aspart, o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti di questo medicinale (vedere paragrafo 6, Contenuto della confezione e altre informazioni).
- ► Se avverte i segni premonitori di una crisi ipoglicemica, ovvero un basso livello di zuccheri nel sangue (vedere a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni nel paragrafo 4*).*
- ► Se la cartuccia o il dispositivo che contiene la cartuccia gocciola, presenta danni o fratture
- ► Se NovoRapid non è stato conservato correttamente o è stato congelato (vedere paragrafo *5* Come conservare NovoRapid)
- ► Se l'insulina non appare come acqua limpida, incolore e acquosa.

Non usi NovoRapid, se si verifica uno di questi casi. Parli con il medico, l'infermiere o il farmacista per un consiglio.

Prima di usare NovoRapid

- ► Controlli l'etichetta per accertarsi che si tratti del tipo giusto di insulina.
- ► Controlli sempre la cartuccia, compreso lo stantuffo di gomma sulla parte superiore della cartuccia. Non la usi se appare danneggiata o se lo stantuffo di gomma è stato spinto oltre la banda bianca sulla parte superiore della cartuccia. Ciò potrebbe portare alla perdita di insulina. Se sospetta che la cartuccia sia danneggiata, la riconsegni al fornitore. Consulti il manuale della penna per ulteriori informazioni.
- ► Usi sempre un nuovo ago ad ogni iniezione per prevenire contaminazioni.
- ► Gli aghi e le siringhe non devono essere condivisi con altri.

Avvertenze e precauzioni

Alcune condizioni e attività possono influenzare il bisogno di insulina. Consulti il medico:
- ► Se ha disturbi ai reni, al fegato, alle ghiandole surrenali o pituitarie o alla tiroide
- ► Se c'è stato un incremento dell'attività fisica o un cambiamento nella dieta abituale poiché questo potrebbe influire sul livello dello zucchero nel sangue.
- ► Se si ammala continui la terapia con insulina e consulti il medico.
- ► Se intende effettuare viaggi all'estero, viaggiare in paesi con un diverso fuso orario può far variare il fabbisogno insulinico e gli orari delle iniezioni.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambino al di sotto di 2 anni di età poiché nessuno studio clinico è stato condotto in bambini al di sotto di 2 anni.

Altri medicinali e NovoRapid

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.
Alcuni medicinali influenzano il modo in cui lo zucchero nel sangue agisce nel nostro corpo e possono far variare il fabbisogno insulinico. Di seguito sono elencati i più importanti medicinali in grado di influenzare il trattamento insulinico.

<u>Il livello di zucchero nel sangue potrebbe abbassarsi (ipoglicemia), se assume:</u>
- Altri medicinali per il trattamento del diabete
- Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO) (usati per trattare la depressione)
- Beta-bloccanti (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta)
- Inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE-inibitori, usati per il trattamento di alcune patologie cardiache o della pressione sanguigna alta)
- Salicilati (usati per alleviare il dolore e abbassare la febbre)
- Steroidi anabolizzanti (come il testosterone)
- Sulfonamidi (usati per il trattamento delle infezioni).

<u>Il livello di zucchero nel sangue potrebbe aumentare (iperglicemia), se assume:</u>
- Contraccettivi orali (pillole per il controllo delle nascite)
- Tiazidi (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta o dell'eccessiva ritenzione idrica)
- Glucocorticoidi (come il "cortisone" usato per il trattamento delle infiammazioni)
- Ormoni tiroidei (usati per trattare le patologie della ghiandola della tiroide)
- Simpaticomimetici, come epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina, usati per il trattamento dell'asma
- Ormone della crescita (medicinale usato per stimolare la crescita scheletrica e somatica e che influisce significativamente sui processi metabolici del corpo)
- Danazolo (medicinale che agisce sull'ovulazione).

Octreotide e lancreotide (usati per il trattamento dell'acromegalia, un raro disturbo ormonale che solitamente si presenta in adulti di mezza età, causato da un'eccessiva produzione dell'ormone della

crescita dell'ipofisi) potrebbero aumentare o diminuire il livello di zucchero nel sangue.

I beta-bloccanti (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta) possono indebolire o sopprimere completamente i sintomi premonitori che possono aiutarla a riconoscere un basso livello di zucchero nel sangue.

Pioglitazone (compresse usate per il trattamento del diabete di tipo 2)
Alcuni pazienti affetti da diabete di tipo 2 di lunga durata e con disturbi cardiaci o precedente ictus che sono stati trattati con pioglitazone e insulina, hanno manifestato insufficienza cardiaca. Informi il medico immediatamente se manifesta segni di insufficienza cardiaca come respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Se ha assunto uno qualsiasi dei medinali elencati, informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

Bere alcool e assumere NovoRapid

► Se assume alcool, il fabbisogno di insulina può cambiare poiché il livello di zucchero nel sangue può aumentare o diminuire. Si raccomanda un attento controllo.

Gravidanza e allattamento

► Se è in corso una gravidanza, sospetta o sta programmando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. NovoRapid può essere utilizzato durante la gravidanza. Il fabbisogno insulinico può richiedere un aggiustamento durante la gravidanza e dopo il parto. E' importante il controllare accuratamente il diabete, in particolare prevenire gli episodi ipoglicemici, anche per la salute del bambino.
► Non ci sono restrizioni al trattamento con NovoRapid durante l'allattamento.

Consulti il medico, l'infermiere o il farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale durante la gravidanza o l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

► Contatti il medico circa l'opportunità di guidare o utilizzare macchinari:
• se ha frequenti episodi di ipoglicemia
• se le è difficile riconoscere i segni premonitori dell'ipoglicemia.

Se la glicemia è alta o bassa, la capacità di concentrazione e di reazione può essere condizionata, e di conseguenza anche la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tenga presente che potrebbe mettere in pericolo se stesso o gli altri.

NovoRapid inizia ad agire rapidamente pertanto se c'è una ipoglicemia, questa si potrebbe presentare più precocemente dopo l'iniezione rispetto all'insulina umana solubile.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di NovoRapid

NovoRapid contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, vale a dire che NovoRapid è essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare NovoRapid

Dose e quando assumere insulina

Usi sempre l'insulina secondo la prescrizione del medico e segua attentamente i suoi consigli. Se non è sicuro consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.

NovoRapid è generalmente assunto subito prima i pasti. Mangi un pasto o uno snack entro 10 minuti dall'iniezione per evitare un basso livello di zucchero nel sangue. Se necessario, NovoRapid può essere somministrato subito dopo un pasto. Vedere per informazione Come e dove iniettare.

Non cambi l'insulina a meno che il medico non le dica di farlo. Se il medico ha cambiato il tipo o la marca di insulina da lei utilizzata potrebbe essere necessario un aggiustamento posologico da parte del medico stesso**.**

Uso nei bambini e adolescenti

NovoRapid può essere usato in bambini e adolescenti dall'età di due anni in poi invece di insulina umana solubile quando si preferisce un inizio rapido dell'azione. Ad esempio quando è difficile dosare il bambino in rapporto ai pasti.

Uso in gruppi particolari di pazienti

Se ha insufficienza renale o del fegato, o se ha più di 65 anni, occorre monitorare lo zucchero nel sangue regolarmente e parlare con il medico dell'aggiustamento della dose di insulina.

Come e dove iniettare

NovoRapid si somministra per iniezione sotto la pelle (uso sottocutaneo) o per infusione continua con microinfusori. La somministrazione con microinfusori richiede dettagliate istruzioni da parte del personale sanitario. Non inietti mai l'insulina direttamente in vena (via endovenosa) o nel muscolo (intramuscolare). Se necessario NovoRapid può essere somministrato direttamente in vena, ma questo deve essere fatto esclusivamente da personale sanitario.

Ad ogni iniezione, vari il sito di iniezione entro la particolare area della pelle che usa solitamente. Questo può ridurre il rishio di sviluppare noduli o avvallamenti cutanei (vedere paragrafo 4, Possibili effetti indesiderati). Le migliori zone per praticarsi l'iniezione sono: l'addome, la parte superiore del braccio o la parte anteriore della coscia. L'insulina agirà più rapidamente se iniettata nell'addome. Controlli sempre regolarmente la glicemia.

- ► Non riempia nuovamente la cartuccia.
- ► Le cartucce NovoRapid Penfill sonodesignate per essere usate con sistemi di somministrazione di insulina della Novo Nordisk e gli aghi NovoFine o NovoTwist.
- ► Se è trattato con NovoRapid Penfill e un'altra cartuccia di insulina Penfill, deve usare due diversi sistemi di somministrazione, uno per ogni tipo di insulina.
- ► Porti sempre con se un cartuccia Penfill come scorta una nel caso la perda o la danneggi

Come iniettare NovoRapid

- ► Inietti l'insulina sotto la cute. Usi la tecnica di iniezione consigliata dal medico o dall'infermiere di diabetologia e descritta nel manuale di istruzioni della penna.
- ► Tenga l'ago sotto la cute per almeno 6 secondi. Tenga il pulsante premuto a fondo fino a quando non ha estratto l'ago dalla cute. Ciò assicurerà di aver iniettato la dose corretta e limiterà il possibile flusso di sangue nell'ago o nel serbatoio di insulina.
- ► Dopo ogni iniezione, rimuova e getti l'ago. Conservi NovoRapid senza l'ago attaccato. In caso contrario, il liquido potrebbe fuoriuscire causando un dosaggio impreciso.

Se prende più insulina di quanto deve

Se prende troppa insulina il livello di zucchero nel sangue si abbassa troppo (ipoglicemia). Vedere a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni nel paragrafo 4.

Se dimentica di prendere la sua insulina

Se dimentica di prendere l'insulina il livello di zucchero nel sangue diventa troppo alto (iperglicemia). Vedere c) Effetti del diabete nel paragrafo 4.

Se interrompe il trattamento con la sua insulina

Non interrompa il trattamento con l'insulina senza averne parlato con il medico, che le dirà che cosa bisogna fare. Questo potrebbe portare ad un elevato livello di zucchero nel sangue (grave iperglicemia) e a chetacidosi. Vedere c) Effetti del diabete nel paragrafo 4.

Se ha qualsiasi altra domanda sull'uso di questo medicinale, chieda al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.
Come tutti i farmaci, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

a) Riassunto degli effetti indesideratigravi e molto comuni.

Il basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia) è un effetto indesiderato molto comune. Si può verificare in più di 1 persona su 10.

Potrebbe avere un basso livello di zucchero nel sangue se:
- Inietta troppa insulina.
- Mangia troppo poco o salta i pasti.
- Fa più attività fisica del solito.
- Assume alcool (vedere Bere alcool e assumere NovoRapid nel paragrafo 2).

Sintomi premonitori di un basso livello di zucchero nel sangue: sudorazione fredda; pelle fredda e pallida; mal di testa; battito cardiaco accelerato; sensazione di malessere; molta fame; disturbi visivi temporanei; sonnolenza; stanchezza e debolezza inusuali; nervosismo o tremore; ansia; stato confusionale; difficoltà di concentrazione.

Una grave ipoglicemia può portare alla perdita di coscienza. Se una grave ipoglicemia prolungata non è trattata, può causare un danno cerebrale (transitorio o permanente) fino al decesso. Può riprendere conoscenza più velocemente con un'iniezione dell'ormone glucagone effettuata da qualcuno che sa come usarlo. Se le viene somministrato glucagone avrà bisogno di glucosio o di uno spuntino dolce appena riprende conoscenza. Se non risponde al trattamento con glucagone dovrà essere trasportato in ospedale.

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è basso:
- ► Se lo zucchero nel sangue è troppo basso, mangi zollette di zucchero o un altro snack ad alto contenuto in zucchero (caramelle, biscotti, succo di frutta). Misuri lo zucchero nel sangue se possibile e poi riposi. Porti sempre con sé zollette di zucchero, caramelle, biscotti o succhi di frutta, da utilizzarsi in caso di necessità.
- ► Quando i sintomi dell'ipoglicemia sono scomparsi o quando la glicemia si è stabilizzata continui il trattamento insulinico.
- ► Se ha un basso livello di zucchero nel sangue può perdere coscienza, se ha avuto bisogno dell'iniezione di glucagone, o se ha molti episodi di basso livello di zucchero nel sangue, parli con il medico. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della quantità, degli orari di assunzione dell'insulina, del cibo e dell'attività fisica.

Informi le persone a lei vicine che è diabetico e quali possono essere le conseguenze, compreso il rischio di svenimento a causa di una ipoglicemia. Spieghi che, nel caso in cui dovesse svenire, devono girarla su un fianco e richiedere l'immediato intervento di un medico. È opportuno che non le vengano

somministrati cibo o bevande poiché questi potrebbero soffocarla.

Reazione allergica grave a NovoRapid o ad uno dei suoi eccipienti (chiamata reazione allergica sistemica) è un effetto indesiderato può essere un potenziale pericolo di vita. Si può verificare in meno di 1 persona su 10.000.

Contatti immediatamente il medico:
- se i segni di allergia si diffondono ad altre parti dell'organismo
- se improvvisamente avverte uno stato di malessere, e: comincia a sudare; comincia a sentirsi male (vomito); ha difficoltà respiratorie; il battito cardiaco è accelerato; ha le vertigini.

► Se nota uno qualsiasi di questi segni, contatti il medico immediatamente.

b) Elenco di altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati non comuni
Possono interessare meno di 1 persona ogni 100.

Segni di allergia: reazioni allergiche locali (dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito) al sito di iniezione dell'insulina. Questi sintomi di solito scompaiono entro poche settimane di trattamento. Se i sintomi non scompaiono o si diffondono ad altre parti dell'organismo , si rivolga al medico immediatamente. Vedere anche Reazione allergica grave.

Disturbi visivi. all'inizio del trattamento insulinico potrebbero verificarsi disturbi visivi, ma questa reazione normalmente scompare.

Alterazioni nel sito di iniezione (lipodistrofia): il tessuto adiposo sottocutaneo nel sito di iniezione si può ridursi (lipoatrofia) oppure ispessirsi (lipoipertrofia). Per ridurre il rischio di sviluppare queste alterazioni della pelle, è utile cambiare il punto di iniezione ad ogni somministrazione. Se nota un avvallamento od un ispessimento cutaneo nel sito di iniezione, informare il medico o l'infermiere. Queste reazioni possono peggiorare o possono far variare l'assorbimento dell'insulina se iniettata in tal punto.

Articolazioni gonfie: all'inizio del trattamento insulinico, la ritenzione idrica può provocare gonfiore intorno alle caviglie e ad altre articolazioni. Si tratta di un fenomeno che presto scompare. In caso contrario, contatti il medico.

Retinopatia diabetica (un disturbo dell'occhio legato al diabete che può portare alla perdita della vista): se la glicemia migliora molto velocemente, la retinopatia diabetica potrebbe peggiorare. Si informi presso il medico.

Effetti indesiderati rari
Possono interessare meno di 1 persona ogni 1.000.

Neuropatia periferica (dolore dovuto a danni ai nervi): Se la glicemia migliora molto velocemente, potrebbe causare dolore che ha origine nelle fibre nervose, ciò è definita neuropatia dolorosa acuta che di solito è transitoria.

Segnalazione degi effetti indesiderati

Se compare uno degli effetti indesiderati, informi il medico, l'infermiere o il farmacista. Ciò include anche un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

c) Altri effetti del diabete

1

Elevato livello di zucchero nel sangue (iperglicemia)

Potrebbe avere un elevato livello di zucchero nel sangue se:
- Non ha iniettato abbastanza insulina.
- Ha dimenitcato di assumere insulina o ne ha interrotto l'assunzione.
- Assume ripetutamente meno insulina del necessario.
- Ha un'infezione o la febbre.
- Mangia più del solito.
- Fa meno attività fisica del solito.

Sintomi premonitori di un elevato livello di zucchero nel sangue:
I sintomi premonitori appaiono gradualmente. Includono: emissione di una quantità di urina superiore alla norma; sete; perdita di appetito; sensazione di malessere (nausea o vomito); sensazione di sonnolenza o stanchezza; pelle secca, arrossata; bocca secca e alito fruttato (acetone).

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è alto:
- ► Se avverte uno di questi sintomi: controlli la glicemia, se può, controlli l'eventuale presenza di chetoni nelle urine e contatti immediatamente un medico.
- ► Questi possono essere i sintomi di una condizione molto grave chiamata chetoacidosi diabetica (accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta metabolizzando grasso invece di zucchero). Se non trattata, potrebbe portare al coma diabetico ed eventualmente al decesso.

5. Come conservare NovoRapid

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della cartuccia e sulla confezione, dopo SCAD.
La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
Quando non è in uso tenga sempre la cartuccia nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.
NovoRapid deve essere protetto da un eccessivo calore e dalla luce.

Prima dell'apertura: NovoRapid Penfill non in uso deve essere conservato in frigorifero a 2°C - 8°C, lontano da elementi refrigeranti. Non congelare.

Durante l'uso o trasportato come scorta: NovoRapid Penfill in uso o trasportato come scorta non deve essere conservato in frigorifero. È possibile portarlo con sé a temperatura ambiente (sotto 30°C) fino a 4 settimane.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali non utilizzati. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene NovoRapid

- Il principio attivo è insulina aspart. Ogni ml contiene 100 unità di insulina aspart. Ogni cartuccia contiene 300 unità di insulina aspart in 3 ml di soluzione iniettabile.
- Gli eccipienti sono: glicerolo, fenolo, metacresolo, zinco cloruro, sodio fosfato dibasico diibasico, sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di NovoRapid e contenuto della confezione

NovoRapid si presenta come soluzione iniettabile.

Confezioni da 5 e 10 cartucce da 3 ml. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La soluzione è limpida, incolore e acquosa.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore:

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danimarca

Produttore
Il produttore può essere identificato dal numero di lotto stampato sulla linguetta della confezione e sull'etichetta:

- Se il secondo ed il terzo carattere sono S6, P5, K7, R7, VG, FG o ZF il produttore è Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danimarca
- Se il secondo ed il terzo carattere sono H7 o T6 il produttore è Novo Nordisk Production SAS, 45, Avenue D'Orléans F-28002 Chartres, Francia.

Questo foglio è stato rivisto l'ultima volta in

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

NovoRapid FlexPen 100 unità/ml soluzione iniettabile in penna preriempita
Insulina aspart

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico o all'infermiere o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto solaltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i loro sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cosa è NovoRapid e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare NovoRapid
3. Come usare NovoRapid
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare NovoRapid
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cosa è NovoRapid e a che cosa serve

NovoRapid è un'insulina moderna (analogo dell'insulina) ad azione rapida. Le insuline moderne sono delle versioni migliorate dell'insulina umana.

NovoRapid è usato per ridurre l'elevato livello di zucchero nel sangue in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi con diabete mellito (diabete). Il diabete è una malattia in cui il corpo non produce insulina sufficiente per il controllo del livello di zucchero nel sangue. Il trattamento con NovoRapid aiuta a prevenire le complicanze del diabete.

NovoRapid inizierà a ridurre il livello dello zucchero nel sangue dopo 10-20 minuti dall'iniezione, il suo effetto massimo si avrà tra 1 e 3 ore dopo l'iniezione e l'effetto durerà per 3-5 ore. A causa di questa breve durata d'azione, NovoRapid normalmente deve essere preso in associazione a preparati insulinici ad azione intermedia o prolungata. Inoltre NovoRapid può essere usato per l'infusione continua in microinfusori.

2. Cosa deve sapere prima di usare NovoRapid

Non usi NovoRapid

- ► Se è allergico all'insulina aspart, o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti di questo medicinale (vedere paragrafo *6* Contenuto della confezione e altre informazioni).
- ► Se avverte i segni premonitori di una crisi ipoglicemica, ovvero un basso livello di zuccheri nel sangue (vedere a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni nel paragrafo 4*.)*
- ► Se la FlexPen gocciola, presenta dei danni o delle spaccature.
- ► Se non è stato conservato correttamente o è stato congelato (vedere paragrafo 5 Come conservare NovoRapid).
- ► Se l'insulina non appare come acqua limpida, incolore e acquosa.

Non usi NovoRapid, se si verifica uno di questi casi. Parli con il medico, l'infermiere o il farmacista

per un consiglio.

Prima di usare NovoRapid

► Controlli l'etichetta per accertarsi che si tratti del tipo giusto di insulina.
► Usi sempre un nuovo ago ad ogni iniezione per prevenire le contaminazioni.
► Gli aghi e NovoRapid FlexPen non devono essere condivisi con altri.

Avvertenze e precauzioni

Alcune condizioni e attività possono influenzare il bisogno di insulina. Consulti il medico:
► Se ha disturbi renali o al fegato o con le ghiandole surrenali, pituitaria e tiroidee.
► Se c'è stato un incremento dell'attività fisica o un cambiamento nella dieta abituale, poiché questo potrebbe influire sul livello dello zucchero nel sangue.
► Se si ammala, continui la terapia con insulina e consulti il medico.
► Se intende effettuare viaggi all'estero, viaggiare in paesi con un diverso fuso orario può far variare il fabbisogno insulinico e gli orari delle iniezioni.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambino al di sotto di 2 anni di età poiché nessuno studio clinico è stato condotto in bambini al di sotto di 2 anni.

Altri medicinali e NovoRapid

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.
Alcuni medicinali influenzano il modo in cui lo zucchero nel sangue agisce nel nostro corpo e possono far variare il fabbisogno insulinico. Di seguito sono elencati i più importanti medicinali in grado di influenzare il trattamento insulinico

<u>Il livello di zucchero nel sangue potrebbe abbassarsi (ipoglicemia), se assume:</u>
- Altri medicinali per il trattamento del diabete
- Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO) (usati per trattare la depressione)
- Beta-bloccanti (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta)
- Inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE-inibitori, usati per il trattamento di alcune patologie cardiache o della pressione sanguigna alta)
- Salicilati (usati per alleviare il dolore e abbassare la febbre)
- Steroidi anabolizzanti (come il testosterone)
- Sulfonamidi (usati per il trattamento delle infezioni).

<u>Il livello di zucchero nel sangue potrebbe aumentare (iperglicemia), se assume:</u>
- Contraccettivi orali (pillole per il controllo delle nascite)
- Tiazidi (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta o dell'eccessiva ritenzione idrica)
- Glucocorticoidi (come il 'cortisone' usato per il trattamento delle infiammazioni)
- Ormoni tiroidei (usati per trattare le patologie della ghiandola della tiroide)
- Simpaticomimetici, come epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina, usati per il trattamento dell'asma
- Ormone della crescita (medicinale usato per stimolare la crescita scheletrica e somatica e che influisce significativamente sui processi metabolici del corpo)
- Danazolo (medicinale che agisce sull'ovulazione).

Octreotide e lancreotide (usati per il trattamento dell'acromegalia, un raro disturbo ormonale che solitamente si presenta in adulti di mezza età, causato da un'eccessiva produzione dell'ormone della crescita dell'ipofisi) potrebbero aumentare o diminuire il livello di zucchero nel sangue.

I beta-bloccanti (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta) possono indebolire o

sopprimere completamente i sintomi premonitori che possono aiutarla a riconoscere un basso livello di zucchero nel sangue.

Pioglitazone (compresse usate per il trattamento del diabete di tipo 2)
Alcuni pazienti affetti da diabete di tipo 2 di lunga durata e con disturbi cardiaci o precedente ictus che sono stati trattati con pioglitazone e insulina, hanno manifestato insufficienza cardiaca. Informi il medico immediatamente se manifesta segni di insufficienza cardiaca come respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Se ha assunto uno qualsiasi dei medinali elencati, informi il medico, l'infermiere o il farmacista

Bere alcool e assumere NovoRapid

► Se assume alcool, il fabbisogno di insulina può cambiare poiché il livello di zucchero nel sangue può aumentare o diminuire. Si raccomanda un attento controllo.

Gravidanza e allattamento

► Se è in corso una gravidanza, sospetta o sta programmando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. NovoRapid può essere utilizzato durante la gravidanza. Il fabbisogno insulinico può richiedere un aggiustamento durante la gravidanza e dopo il parto. E' importante controllare accuratamente il diabete, in particolare prevenire gli episodi ipoglicemici, anche per la salute del bambino.
► Non ci sono restrizioni al trattamento con NovoRapid durante l'allattamento.

Consulti il medico, l'infermiere o il farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale durante la gravidanza o l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

► Contatti il medico circa l'opportunità di guidare o utilizzare macchinari:
• se ha frequenti episodi di ipoglicemia
• se le è difficile riconoscere i segni premonitori dell'ipoglicemia.

Se la glicemia è alta o bassa, la capacità di concentrazione e di reazione può essere condizionata, e di conseguenza anche la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tenga presente che potrebbe mettere in pericolo se stesso o gli altri.

NovoRapid inizia ad agire rapidamente pertanto se c'è una ipoglicemia, questa si potrebbe presentare più precocemente dopo l'iniezione rispetto all'insulina umana solubile.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di NovoRapid

NovoRapid contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, vale a dire che NovoRapid è essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare NovoRapid

Dose e quando assumere insulina

Usi sempre l'insulina secondo la prescrizione del medico e segua attentamente i suoi consigli. Se non è sicuro consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.

NovoRapid è generalmente assunto subito prima i pasti. Mangi un pasto o uno snack entro 10 minuti dall'iniezione per evitare un basso livello di zucchero nel sangue. Se necessario, NovoRapid può essere somministrato subito dopo un pasto. Vedere per informazione Come e dove iniettare.

Non cambi l’insulina a meno che il medico non le dica di farlo. Non cambi la sua insulina a meno che il medico non le dica di farlo.

Uso nei bambini e adolescenti

NovoRapid può essere usato in bambini e adolescenti dall’età di 2 anni in poi invece di insulina umana solubile quando si preferisce un inizio rapido dell’azione. Ad esempio quando è difficile dosare il bambino in rapporto ai pasti.

Uso in gruppi particolari di pazienti

Se ha insufficienza renale o del fegato, o se ha più di 65 anni, occorre monitorare lo zucchero nel sangue regolarmente e parlare con il medico dell’aggiustamento della dose di insulina.

Come e dove iniettare

NovoRapid si somministra per iniezione sotto la pelle (uso sottocutaneo) o per infusione continua con microinfusori. La somministrazione con microinfusori richiede dettagliate istruzioni da parte del personale sanitario. Non inietti mai l’insulina direttamente in vena (via endovenosa) o nel muscolo (intramuscolare). Se necessario NovoRapid può essere somministrato direttamente in vena, ma questo deve essere fatto esclusivamente da personale sanitario.

Ad ogni iniezione , vari sempre il sito di iniezione all’interno della stessa area della pelle che usa solitamente. Questo può ridurre il rishio di sviluppare noduli o avvallamenti cutanei (vedere paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati). Le migliori zone per praticarsi l’iniezione sono: l’addome, la parte superiore del braccio o la parte anteriore della coscia. L’insulina agirà più rapidamente se iniettata nell’addome. Controlli sempre regolarmente la glicemia.

Come usare NovoRapid FlexPen

NovoRapid FlexPen è una penna preriempita codificata da un colore usa e getta e contiene insulina aspart.

Legga attentamente le istruzioni per l’uso di NovoRapid FlexPen presenti in questo foglio illustrativo. Deve usare la penna nel modo descritto nelle Istruzioni per l’Uso.

Si assicuri sempre di usare la giusta penna prima di iniettare l’insulina.

Se prende più insulina di quanto deve

Se prende troppa insulina il livello di zucchero nel sangue si abbassa troppo (ipoglicemia). Vedere a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni nel paragrafo 4.

Se dimentica di prendere la sua insulina

Se dimentica di prendere l’insulina il livello di zucchero nel sangue diventa troppo alto (iperglicemia). Vedere c) Effetti del diabete nel paragrafo 4.

Se interrompe il trattamento con la sua insulina

Non interrompa il trattamento con l’insulina senza averne parlato con il medico, che le dirà che cosa bisogna fare. Questo potrebbe portare ad un elevato livello di zucchero nel sangue (grave iperglicemia) e a chetacidosi. Vedere c) Effetti del diabete nel paragrafo 4.

Se ha qualsiasi altra domanda sull’uso di questo prodotto, chieda al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni

Il basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia) è un effetto indesiderato molto comune. Si può verificare in 1 persona su 10.

Potrebbe avere un basso livello di zucchero nel sangue se:
- Inietta troppa insulina.
- Mangia troppo poco o salta i pasti.
- Fa più attività fisica del solito.
- Assume alcool (vedere Bere alcool e assumere NovoRapid nel paragrafo 2).

Sintomi premonitori di un basso livello di zucchero nel sangue: sudorazione fredda; pelle fredda e pallida; mal di testa; battito cardiaco accelerato; sensazione di malessere; molta fame; disturbi visivi temporanei; sonnolenza; stanchezza e debolezza inusuali; nervosismo o tremore; ansia; stato confusionale; difficoltà di concentrazione.

Una grave ipoglicemia può portare alla perdita di coscienza. Se una grave ipoglicemia prolungata non è trattata, può causare un danno cerebrale (transitorio o permanente) fino al decesso. Può riprendere conoscenza più velocemente con un'iniezione dell'ormone glucagone effettuata da qualcuno che sa come usarlo. Se le viene somministrato glucagone avrà bisogno di glucosio o di uno spuntino dolce appena riprende conoscenza. Se non risponde al trattamento con glucagone dovrà essere trasportato in ospedale.

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è basso:
- ► Se lo zucchero nel sangue è troppo basso, mangi zollette di zucchero o un altro snack ad alto contenuto in zucchero (caramelle, biscotti, succo di frutta). Misuri lo zucchero nel sangue se possibile e poi riposi. Porti sempre con sé zollette di zucchero, caramelle, biscotti o succhi di frutta, da utilizzarsi in caso di necessità.
- ► Quando i sintomi dell'ipoglicemia sono scomparsi o quando la glicemia si è stabilizzata continui il trattamento insulinico.
- ► Se ha un basso livello di zucchero nel sangue può perdere coscienza, se ha avuto bisogno dell'iniezione di glucagone, o se ha molti episodi di basso livello di zucchero nel sangue, parli con il medico. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della quantità, degli orari di assunzione dell'insulina, del cibo e dell'attività fisica.

Informi le persone a lei vicine che è diabetico e quali possono essere le conseguenze, compreso il rischio di svenimento a causa di una ipoglicemia. Spieghi che, nel caso in cui dovesse svenire, devono girarla su un fianco e richiedere l'immediato intervento di un medico. È opportuno che non le vengano somministrati cibo o bevande poiché questi potrebbero soffocarla.

Reazione allergica grave a NovoRapid o ad uno dei suoi eccipienti (chiamata reazione allergica sistemica) è un effetto indesiderato può essere un potenziale pericolo di vita. Si può verificare in meno di 1 persona su 10.000.

Contatti immediatamente il medico:
- se i segni di allergia si diffondono ad altre parti dell'organismo
- se improvvisamente avverte uno stato di malessere, e: comincia a sudare; comincia a sentirsi male (vomito); ha difficoltà respiratorie; il battito cardiaco è accelerato; ha le vertigini.

► Se nota uno qualsiasi di questi segni, contatti il medico immediatamente.

b) Elenco di altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati non comuni
Possono interessare meno di 1 persona ogni 100.

Segni di allergia: reazioni allergiche locali.(dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito) al sito di iniezione. Questi sintomi di solito scompaiono entro poche settimane di trattamento. Se i sintomi non scompaiono o si diffondono ad altre parti dell'organismo , si rivolga al medico immediatamente. Vedere anche Reazione allergica grave.

Disturbi visivi: all'inizio del trattamento insulinico potrebbero verificarsi disturbi visivi, ma generalmente si tratta di una reazione temporanea.

Alterazioni nel sito di iniezione (lipodistrofia). Il tessuto adiposo sottocutaneo nel sito di iniezione può ridursi (lipoatrofia) oppure ispessirsi (lipoipertrofia). Per ridurre il rischio di sviluppare queste alterazioni della pelle, è utile cambiare il punto di iniezione ad ogni somministrazione. Se nota un avvallamento od un ispessimento cutaneo nel punto di iniezione, informi il medico o l'infermiere. Queste reazioni possono peggiorare o possono far variare l'assorbimento dell'insulina se iniettata in tal punto.

Articolazioni gonfie: all'inizio del trattamento insulinico, la ritenzione idrica può provocare gonfiore intorno alle caviglie e ad altre articolazioni. Si tratta di un fenomeno che presto scompare. In caso contrario, contatti il medico.

Retinopatia diabetica (un disturbo dell'occhio legato al diabete che può portare alla perdita della vista): se ha la retinopatia diabetica e la glicemia migliora molto velocemente, la retinopatia potrebbe peggiorare. Si informi presso il medico.

Effetti indesiderati rari
Possono interessare meno di 1 persona ogni 1.000.

Neuropatia dolorosa (dolore dovuto a danni ai nervi): Se la glicemia migliora molto velocemente, potrebbe causare dolore che ha origine nelle fibre nervose, ciò è definita neuropatia dolorosa acuta che di solito è transitoria.

Segnalazioni di effetti indesiderati

Se compare uno degli effetti indesiderati, informi il medico, l'infermiere o il farmacista. Ciò include anche un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

c) Altri effetti del diabete

Elevato livello di zucchero nel sangue (iperglicemia)

Potrebbe avere un elevato livello di zucchero nel sangue se:
- Non ha iniettato abbastanza insulina.
- Ha dimenitcato di assumere insulina o ne ha interrotto l'assunzione.
- Assume ripetutamente meno insulina del necessario.
- Ha un'infezione o la febbre.
- Mangia più del solito.
- Fa meno attività fisica del solito.

Sintomi premonitori di un elevato livello di zucchero nel sangue:
I sintomi premonitori appaiono gradualmente. Includono: emissione di una quantità di urina superiore alla norma; sete; perdita di appetito; sensazione di malessere (nausea o vomito); sensazione di

sonnolenza o stanchezza; pelle secca, arrossata; bocca secca e alito fruttato (acetone).

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è alto:
- ► Se avverte uno di questi sintomi: controlli la glicemia, se può, controlli l'eventuale presenza di chetoni nelle urine e contatti immediatamente un medico.
- ► Questi possono essere i sintomi di una condizione molto grave chiamata chetoacidosi diabetica (accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta metabolizzando grasso invece di zucchero). Se non trattata, potrebbe portare al coma diabetico ed eventualmente al decesso.

5. Come conservare NovoRapid

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della FlexPen e sulla confezione, dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
Tenga sempre il cappuccio sulla FlexPen quando non in uso per proteggerla dalla luce.
NovoRapid deve essere protetto da un eccessivo calore e dalla luce.

Prima dell'apertura: NovoRapid FlexPen non in uso deve essere conservata in frigorifero a 2°C - 8°C, lontano da elementi refrigeranti. Non congelare.

Durante l'uso o trasportata come scorta: NovoRapid FlexPen in uso o trasportata come scorta non deve essere conservata in frigorifero. È possibile portarla con sé a temperatura ambiente (sotto 30°C) fino a 4 settimane.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene NovoRapid

- – Il principio attivo è insulina aspart. Ogni ml contiene 100 unità di insulina aspart. Ogni penna pre-riempita contiene 300 unità di insulina aspart in 3 ml di soluzione iniettabile.
- – Gli eccipienti sono: glicerolo, fenolo, metacresolo, zinco cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di NovoRapid e contenuto della confezione

NovoRapid si presenta come soluzione iniettabile.

Confezioni da 1 (con o senza aghi), 5 (senza aghi) e 10 (senza aghi) penne preriempite da 3 ml. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La soluzione è limpida, incolore e acquosa.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Novo Nordisk A/S, Novo Allé. DK-2880 Bagsvaerd, Danimarca

Produttore:

Il produttore può essere identificato dal numero di lotto stampato sulla linguetta della confezione e sull'etichetta:

– Se il secondo ed il terzo carattere sono S6, P5, K7, R7, VG, FG o ZF il produttore è Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danimarca

– Se il secondo ed il terzo carattere sono H7 o T6 il produttore è Novo Nordisk Production SAS, 45, Avenue D'Orléans F-28002 Chartres, Francia.

Ora giri il foglio per le informazioni su come usare la sua FlexPen.

Questo foglio è stato rivisto l'ultima volta in

Altre fonti di informazione

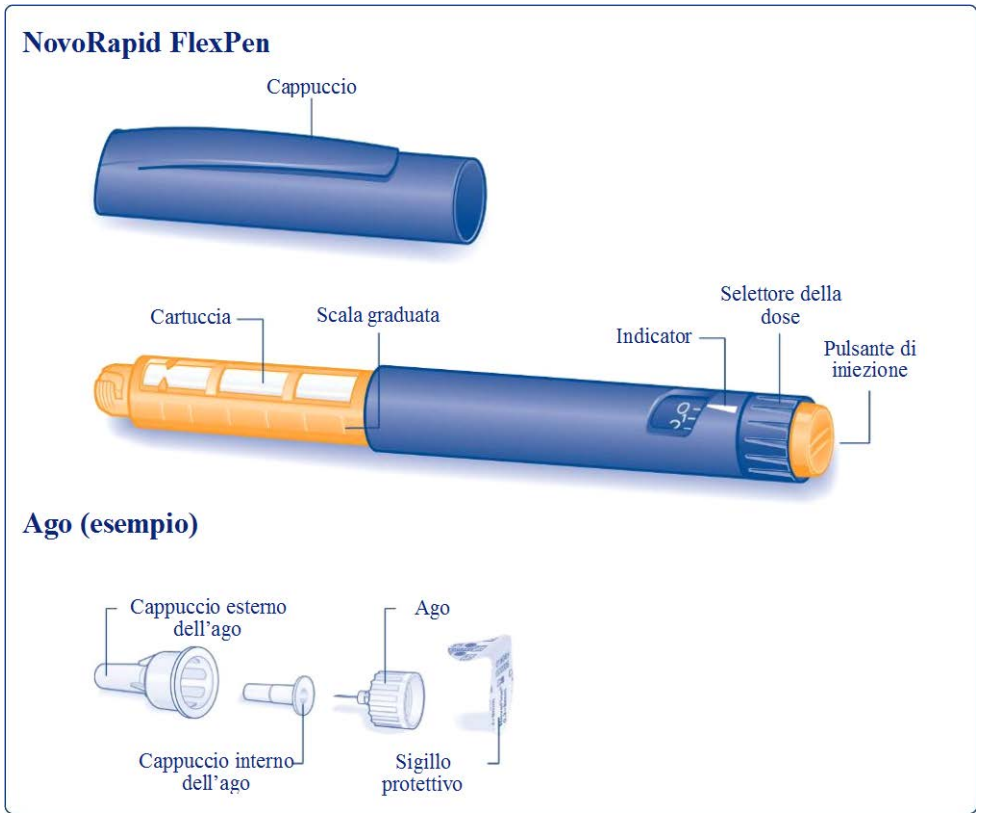
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

1

NOVORAPID soluzione iniettabile in penna preriempita. FlexPen. ISTRUZIONI PER L'USO

Legga attentamente le istruzioni che seguono prima di usare la sua NovoRapid FlexPen.

FlexPen è una penna unica per la somministrazione di insulina.
- ► È possibile selezionare una dose compresa tra 1 e 60 unità con incrementi di 1 unità.
- ► FlexPen è stata progettata per essere utilizzata con gli aghi monouso NovoFine o NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm.
- ► Porti sempre con sè un dispositivo di riserva per la somministrazione di insulina nel caso FlexPen venga persa o danneggiata.



Manutenzione

- ► La sua FlexPen è stata progettata per funzionare in modo accurato e sicuro. Deve essere maneggiata con cura. Se gocciola o ha subìto un urto c'è il rischio che sia danneggiata e vi sia perdita di insulina.

- ► Può pulire esternamente la sua FlexPen con un tampone disinfettante. Non immerga, lavi o lubrifichi la penna per evitare di danneggiarne il meccanismo.

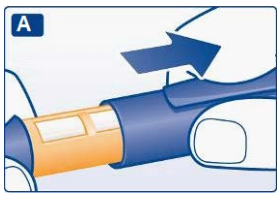
- ► **Non riempia nuovamente la sua FlexPen.**

Preparazione di NovoRapid FlexPen

Controlli l'etichetta per accertarsi che la sua FlexPen contenga il corretto tipo di insulina**.**

A
Sfili il cappuccio della penna.

1

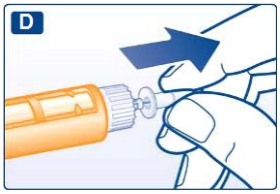


B
Prenda un nuovo ago e rimuova il sigillo protettivo.

Avviti perpendicolarmente e saldamente l’ago sulla sua FlexPen.

C
Sfili il cappuccio esterno dell’ago e lo conservi per dopo.

D
Sfili il cappuccio interno dell’ago e lo getti.



- Usi sempre un ago nuovo ad ogni iniezione per prevenire contaminazioni.
- Faccia attenzione a non curvare o danneggiare l’ago prima dell’uso.
- Per ridurre il rischio di puntura accidentale, non rimetta mai il cappuccio interno dell’ago dopo averlo rimosso dall’ago.

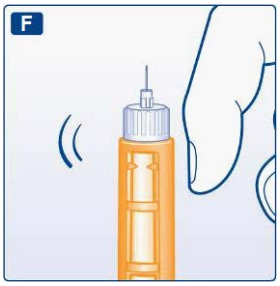
Controllo del flusso dell’insulina

Durante il normale uso, nella cartuccia possono accumularsi piccole quantità di aria. **Per evitare di iniettare l’aria e per somministrare la giusta dose di insulina:**

E
Ruoti il selettore della dose e selezioni 2 unità.

1

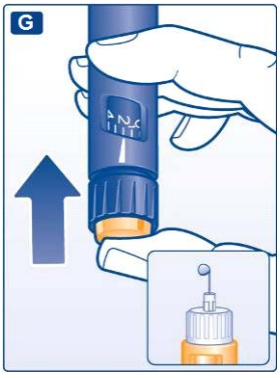
F
Tenga la FlexPen con l’ago rivolto verso l’alto e picchietti delicatamente la cartuccia con il dito per alcune volte in modo che le bolle d’aria si raccolgano sulla sommità della cartuccia.



G
Tenendo l’ago rivolto verso l’alto, prema a fondo il pulsante di iniezione. Il selettore della dose si riposiziona sullo 0.

Dall’estremità dell’ago deve fuoriuscire una goccia di insulina. Se ciò non avviene, cambi l’ago e ripeta la procedura non più di 6 volte.

Se la goccia di insulina non appare ancora, la penna è difettosa e deve usarne una nuova.



Selezione della dose

Verifichi che il selettore della dose si trovi sullo 0.

H
Ruoti il selettore della dose per selezionare il numero di unità che devono essere iniettate.

La **dose può essere aumentata o diminuita** ruotando il selettore in entrambe le direzioni fino a quando l’indicatore non segnerà la dose corretta. Quando ruota il selettore della dose faccia attenzione a non premere il pulsante di iniezione per evitare la fuoriuscita di insulina.

Non è possibile selezionare una dose superiore al numero di unità residue nella cartuccia.

- Non usi la scala dell'insulina residua per misurare la dose di insulina.

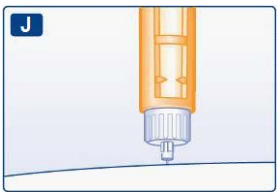
Iniezione

Inserisca l'ago nella cute. Usi la tecnica di iniezione mostrata dal medico o dall'infermiere.

I
Somministri la dose di insulina spingendo il pulsante di iniezione fino a che l'indicatore non raggiunga lo 0. Faccia attenzione a premere soltanto il pulsante di iniezione.

Ruotando il selettore della dose non inietterà insulina.

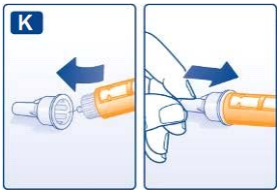
J
► Tenga **il pulsante premuto a fondo** e lasci l'ago nella cute per **almeno** 6 secondi. Ciò assicurerà la completa somministrazione della dose.
► Estragga l'ago dalla cute e allenti la pressione sul pulsante di iniezione.



K
Inserisca la punta dell'ago nel cappuccio esterno senza toccare il cappuccio stesso. Quando l'ago è coperto, prema completamente il cappuccio esterno facendo attenzione e poi sviti l'ago.

Getti l'ago con attenzione e rimetta il cappuccio alla penna sulla FlexPen.

1



- Rimuova e getti l’ago dopo ogni iniezione. Conservi sempre la sua FlexPen senza l’ago attaccato. Diversamente il liquido potrebbe fuoriuscire causando un dosaggio impreciso.
- Occorre prestare molta attenzione nel manipolare gli aghi per evitare punture accidentali.
- Getti con la dovuta cautela la FlexPen utilizzata assicurandosi di aver rimosso l’ago.
- Gli aghi e NovoRapid FlexPen non devono essere condivisi con altri.

1

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

NovoRapid InnoLet 100 unità/ml soluzione iniettabile in penna preriempita
Insulina aspart

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo
- Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico o all'infermiere o al farmacista
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i loro sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cosa è NovoRapid e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare NovoRapid
3. Come usare NovoRapid
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare NovoRapid
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cosa è NovoRapid e a che cosa serve

NovoRapid è un'insulina moderna (analogo dell'insulina) ad azione rapida. Le insuline moderne sono una versione migliorata dell'insulina umana.

NovoRapid è usato per ridurre l'elevato livello di zucchero nel sangue in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi con diabete mellito (diabete). Il diabete è una malattia in cui il corpo non produce insulina sufficiente per il controllo del livello di zucchero nel sangue. Il trattamento con NovoRapid aiuta a prevenire le complicanze del diabete.

NovoRapid inizierà a ridurre il livello dello zucchero nel sangue dopo 10-20 minuti dall'iniezione ed il suo effetto massimo si avrà tra 1 e 3 ore dopo l'iniezione e durerà per 3-5 ore. A causa di questa breve durata d'azione, NovoRapid normalmente deve essere preso in associazione a preparati insulinici ad azione intermedia o prolungata. Inoltre NovoRapid può essere usato per l'infusione continua in microinfusori.

2. Cosa deve sapere prima di usare NovoRapid

Non usi NovoRapid

- ► Se è allergico all'insulina aspart, o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti di questo medicinale (vedere paragrafo 6, Contenuto della confezione e altre informazioni).
- ► Se avverte i segni premonitori di una crisi ipoglicemica, ovvero un basso livello di zuccheri nel sangue (vedere a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni nel paragrafo 4*).*
- ► Se InnoLet gocciola, presenta dei danni o delle spaccature.
- ► Se non è stato conservato correttamente o è stato congelato (vedere paragrafo 5 Come conservare NovoRapid).
- ► Se l'insulina non appare come acqua limpida, incolore e acquosa.

Non usi NovoRapid, se si verifica uno di questi casi. Parli con il medico, l'infermiere o il farmacista per un consiglio.

Prima di usare NovoRapid

► Controlli l'etichetta per accertarsi che si tratti del tipo giusto di insulina
► Usi sempre un nuovo ago ad ogni iniezione per prevenire le contaminazioni.
► Gli aghi e NovoRapid InnoLet non devono essere condivisi con altri.

Avvertenze e precauzioni
Alcune condizioni e attività possono influenzare il bisogno di insulina. Consulti il medico:
► Se ha disturbi renali o al fegato o con le ghiandole surrenali, pituitaria e tiroidee.
► Se c'è stato un incremento dell'attività fisica o un cambiamento nella dieta abituale, poiché questo potrebbe influire sul livello dello zucchero nel sangue.
► Se si ammala, continui la terapia con insulina e consulti il medico.
► Se intende effettuare viaggi all'estero, viaggiare in paesi con un diverso fuso orario può far variare il fabbisogno insulinico e gli orari delle iniezioni.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambino al di sotto di 2 anni di età poiché nessuno studio clinico è stato condotto in bambini al di sotto di 2 anni.

Altri medicinali e NovoRapid

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.
Alcuni medicinali influenzano il modo in cui lo zucchero nel sangue agisce nel nostro corpo e possono far variare il fabbisogno insulinico. Di seguito sono elencati i più importanti medicinali in grado di influenzare il trattamento insulinico.

<u>Il livello di zucchero nel sangue potrebbe abbassarsi (ipoglicemia), se assume:</u>
- Altri medicinali per il trattamento del diabete
- Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO) (usati per trattare la depressione)
- Beta-bloccanti (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta)
- Inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE-inibitori, usati per il trattamento di alcune patologie cardiache o della pressione sanguigna alta)
- Salicilati (usati per alleviare il dolore e abbassare la febbre)
- Steroidi anabolizzanti (come il testosterone)
- Sulfonamidi (usati per il trattamento delle infezioni).

<u>Il livello di zucchero nel sangue potrebbe aumentare (iperglicemia), se assume:</u>
- Contraccettivi orali (pillole per il controllo delle nascite)
- Tiazidi (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta o dell'eccessiva ritenzione idrica)
- Glucocorticoidi (come il "cortisone" usato per il trattamento delle infiammazioni)
- Ormoni tiroidei (usati per trattare le patologie della ghiandola della tiroide)
- Simpaticomimetici, come epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina, usati per il trattamento dell'asma
- Ormone della crescita (medicinale usato per stimolare la crescita scheletrica e somatica e che influisce significativamente sui processi metabolici del corpo)
- Danazolo (medicinale che agisce sull'ovulazione).

Octreotide e lancreotide (usati per il trattamento dell'acromegalia, un raro disturbo ormonale che solitamente si presenta in adulti di mezza età, causato da un'eccessiva produzione dell'ormone della crescita dell'ipofisi) potrebbero aumentare o diminuire il livello di zucchero nel sangue.

I beta-bloccanti (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta) possono indebolire o sopprimere completamente i sintomi premonitori che possono aiutarla a riconoscere un basso livello dello zucchero nel sangue.

Pioglitazone (compresse usate per il trattamento del diabete di tipo 2)
Alcuni pazienti affetti da diabete di tipo 2 di lunga durata e con disturbi cardiaci o precedente ictus che sono stati trattati con pioglitazone e insulina, hanno manifestato insufficienza cardiaca. Informi il medico immediatamente se manifesta segni di insufficienza cardiaca come respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Se ha assunto uno qualsiasi dei medinali elencati, informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

Bere alcool e assumere NovoRapid

► Se assume alcool, il fabbisogno di insulina può cambiare poiché il livello di zucchero nel sangue può aumentare o diminuire. Si raccomanda un attento controllo.

Gravidanza e allattamento

► Se è in corso una gravidanza, sospetta o sta programmando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. NovoRapid può essere utilizzato durante la gravidanza. Il fabbisogno insulinico può richiedere un aggiustamento durante la gravidanza e dopo il parto. E' importante controllare accuratamente il diabete, in particolare prevenire gli episodi ipoglicemici, anche per la salute del bambino.
► Non ci sono restrizioni al trattamento con NovoRapid durante l'allattamento.

Consulti il medico, l'infermiere o il farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale durante la gravidanza o l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

► Contatti il medico circa l'opportunità di guidare o utilizzare macchinari:
- se ha frequenti episodi di ipoglicemia
- se le è difficile riconoscere i segni premonitori dell'ipoglicemia.

Se la glicemia è alta o bassa, la capacità di concentrazione e di reazione può essere condizionata, e di conseguenza anche la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tenga presente che potrebbe mettere in pericolo se stesso o gli altri.

NovoRapid inizia ad agire rapidamente pertanto se c'è una ipoglicemia, questa si potrebbe presentare più precocemente dopo l'iniezione rispetto all'insulina umana solubile.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di NovoRapid

NovoRapid contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, vale a dire che NovoRapid è essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare NovoRapid

Dose e quando assumere insulina

Usi sempre l'insulina secondo la prescrizione del medico e segua attentamente i suoi consigli. Se non è sicuro consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.

NovoRapid è generalmente assunto subito prima i pasti. Mangi un pasto o uno snack entro 10 minuti dall'iniezione per evitare un basso livello di zucchero nel sangue. Se necessario, NovoRapid può essere somministrato subito dopo un pasto. Vedere per informazione Come e dove iniettare.

Non cambi l'insulina a meno che il medico non le dica di farlo. Se il medico ha cambiato il tipo o la marca di insulina da lei utilizzata potrebbe essere necessario un aggiustamento posologico da parte del medico stesso**.**

1

Uso nei bambini e adolescenti

NovoRapid può essere usato in bambini e adolescenti dall'età di due anni in poi invece di insulina umana solubile quando si preferisce un inizio rapido dell'azione. Ad esempio quando è difficile dosare il bambino in rapporto ai pasti.

Nessuno studio clinico con NovoRapid è stato condotto in bambini al di sotto di 2 anni. Pertanto usi NovoRapid in bambini al di sotto di questa età solo se il medico le ha detto specificatamente di farlo.

Uso in gruppi particolari di pazienti

Se ha insufficienza renale o del fegato, o se ha più di 65 anni, occorre monitorare lo zucchero nel sangue regolarmente e parlare con il medico dell'aggiustamento della dose di insulina.

Come e dove iniettare

NovoRapid si somministra per iniezione sotto la pelle (uso sottocutaneo) o per infusione continua con microinfusori. La somministrazione con microinfusori richiede dettagliate istruzioni da parte del personale sanitario. Non inietti mai l'insulina direttamente in vena (via endovenosa) o nel muscolo (intramuscolare). Se necessario NovoRapid può essere somministrato direttamente in vena, ma questo deve essere fatto esclusivamente da personale sanitario.

Ad ogni iniezione, vari sempre il sito di iniezione entro la particolare area della pelle che usa solitamente. Questo può ridurre il rischio di sviluppare noduli o avvallamenti cutanei (vedere paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati). Le migliori zone per praticarsi l'iniezione sono: l'addome, la parte superiore del braccio o la parte anteriore della coscia. L'insulina agirà più rapidamente se iniettata nell'addome. Controlli sempre regolarmente la glicemia.

Come usare NovoRapid InnoLet

NovoRapid InnoLet è una penna usa e getta preriempita che contiene insulina aspart.

Legga attentamente le istruzioni per l'uso presenti in questo foglio illustrativo. Deve usare la penna nel modo descritto nelle Istruzioni per l'Uso.

Si assicuri sempre di usare la giusta penna prima di iniettare l'insulina.

Se prende più insulina di quanto deve

Se prende troppa insulina il livello di zucchero nel sangue si abbassa troppo (ipoglicemia). Vedere a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni nel paragrafo 4.

Se dimentica di prendere la sua insulina

Se dimentica di prendere l'insulina il livello di zucchero nel sangue diventa troppo alto (iperglicemia). Vedere c) Effetti del diabete nel paragrafo 4.

Se interrompe il trattamento con la sua insulina

Non interrompa il trattamento con l'insulina senza averne parlato con il medico, che le dirà che cosa bisogna fare. Questo potrebbe portare ad un elevato livello di zucchero nel sangue (grave iperglicemia) e a chetacidosi. Vedere c) Effetti del diabete nel paragrafo 4.

Se ha qualsiasi altra domanda sull'uso di questo prodotto, chieda al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni.

Il basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia) è un effetto indesiderato molto comune. Si può verificare in 1 persona su 10.

Potrebbe avere un basso livello di zucchero nel sangue se:
- Inietta troppa insulina.
- Mangia troppo poco o salta i pasti.
- Fa più attività fisica del solito.
- Assume alcool (vedere Bere alcool e assumere NovoRapid nel paragrafo 2).

Sintomi premonitori di un basso livello di zucchero nel sangue: sudorazione fredda; pelle fredda e pallida; mal di testa; battito cardiaco accelerato; sensazione di malessere; molta fame; disturbi visivi temporanei; sonnolenza; stanchezza e debolezza inusuali; nervosismo o tremore; ansia; stato confusionale; difficoltà di concentrazione.

Una grave ipoglicemia può portare alla perdita di coscienza. Se una grave ipoglicemia prolungata non è trattata, può causare un danno cerebrale (transitorio o permanente) fino al decesso. Può riprendere conoscenza più velocemente con un'iniezione dell'ormone glucagone effettuata da qualcuno che sa come usarlo. Se le viene somministrato glucagone avrà bisogno di glucosio o di uno spuntino dolce appena riprende conoscenza. Se non risponde al trattamento con glucagone dovrà essere trasportato in ospedale.

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è basso:
► Se lo zucchero nel sangue è troppo basso, mangi zollette di zucchero o un altro snack ad alto contenuto in zucchero (caramelle, biscotti, succo di frutta). Misuri lo zucchero nel sangue se possibile e poi riposi. Porti sempre con sé zollette di zucchero, caramelle, biscotti o succhi di frutta, da utilizzarsi in caso di necessità.
► Quando i sintomi dell'ipoglicemia sono scomparsi o quando la glicemia si è stabilizzata continui il trattamento insulinico.
► Se ha un basso livello di zucchero nel sangue può perdere coscienza, se ha avuto bisogno dell'iniezione di glucagone, o se ha molti episodi di basso livello di zucchero nel sangue, parli con il medico. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della quantità, degli orari di assunzione dell'insulina, del cibo e dell'attività fisica.

Informi le persone a lei vicine che è diabetico e quali possono essere le conseguenze, compreso il rischio di svenimento a causa di una ipoglicemia. Spieghi che, nel caso in cui dovesse svenire, devono girarla su un fianco e richiedere l'immediato intervento di un medico. È opportuno che non le vengano somministrati cibo o bevande poiché questi potrebbero soffocarla.

Reazione allergica grave a NovoRapid o ad uno dei suoi eccipienti (chiamata reazione allergica sistemica) è un effetto indesiderato può essere un potenziale pericolo di vita. Si può verificare in meno di 1 persona su 10.000.

Contatti immediatamente il medico:
- se i segni di allergia si diffondono ad altre parti dell'organismo
- se improvvisamente avverte uno stato di malessere, e: comincia a sudare; comincia a sentirsi male (vomito); ha difficoltà respiratorie; il battito cardiaco è accelerato; ha le vertigini.

► Se nota uno qualsiasi di questi segni, contatti il medico immediatamente.

b) Elenco di altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati non comuni
Possono interessare meno di 1 persona ogni 100.

Segni di allergia: reazioni allergiche locali.(dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito) al sito di iniezione. Questi sintomi di solito scompaiono entro poche settimane di trattamento. Se i sintomi non scompaiono o si diffondono ad altre parti dell'organismo , si rivolga al medico immediatamente. Vedere anche Reazione allergica grave.

Disturbi visivi: all'inizio del trattamento insulinico potrebbero verificarsi disturbi visivi, ma generalmente si tratta di una reazione temporanea.

Alterazioni nel sito di iniezione (lipodistrofia): il tessuto adiposo sottocutaneo nel sito di iniezione può ridursi (lipoatrofia) oppure ispessirsi (lipoipertrofia). Per ridurre il rischio di sviluppare queste alterazioni della pelle, è utile cambiare il punto di iniezione ad ogni somministrazione. Se nota un avvallamento od un ispessimento cutaneo nel punto di iniezione, informi il medico o l'infermiere. Queste reazioni possono peggiorare o possono far variare l'assorbimento dell'insulina se iniettata in tal punto.

Articolazioni gonfie: all'inizio del trattamento insulinico, la ritenzione idrica può provocare gonfiore intorno alle caviglie e ad altre articolazioni. Si tratta di un fenomeno che presto scompare. In caso contrario, contatti il medico.

Retinopatia diabetica (un disturbo dell'occhio legato al diabete che può portare alla perdita della vista): se ha la retinopatia diabetica e la glicemia migliora molto velocemente, la retinopatia potrebbe peggiorare. Si informi presso il medico.

Effetti indesiderati rari
Possono interessare meno di 1 persona ogni 1.000.

Neuropatia periferica (dolore dovuto a danni ai nervi): un rapido miglioramento del livello di zucchero nel sangue può indurre a dolore dei nervi, ciò è chiamato neuropatia periferica e scompare spontaneamente.

Segnalazioni di effetti indesiderati

Se compare uno degli effetti indesiderati, informi il medico, l'infermiere o il farmacista. Ciò include anche un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

c) Altri effetti del diabete

Elevato livello di zucchero nel sangue (iperglicemia)

Potrebbe avere un elevato livello di zucchero nel sangue se:
- Non ha iniettato abbastanza insulina.
- Ha dimenitcato di assumere insulina o ne ha interrotto l'assunzione.
- Assume ripetutamente meno insulina del necessario.
- Ha un'infezione o la febbre.
- Mangia più del solito.
- Fa meno attività fisica del solito.

Sintomi premonitori di un elevato livello di zucchero nel sangue:
I sintomi premonitori appaiono gradualmente. Includono: emissione di una quantità di urina superiore alla norma; sete; perdita di appetito; sensazione di malessere (nausea o vomito); sensazione di sonnolenza o stanchezza; pelle secca, arrossata; bocca secca e alito fruttato (acetone).

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è alto:
- ► Se avverte uno di questi sintomi: controlli la glicemia, se può, controlli l'eventuale presenza di chetoni nelle urine e contatti immediatamente un medico.
- ► Questi possono essere i sintomi di una condizione molto grave chiamata chetoacidosi diabetica (accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta metabolizzando grasso invece di zucchero). Se non trattata, potrebbe portare al coma diabetico ed eventualmente al decesso.

5. Come conservare NovoRapid

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta di InnoLet e sulla confezione, dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
Tenga sempre il cappuccio sulla InnoLet quando non in uso per proteggerla dalla luce.
NovoRapid deve essere protetto da un eccessivo calore e dalla luce.

Prima dell'apertura: NovoRapid InnoLet non in uso deve essere conservata in frigorifero a 2°C - 8°C, lontano da elementi refrigeranti. Non congelare.

Durante l'uso o trasportata come scorta: NovoRapid InnoLet in uso o trasportata come scorta non deve essere conservata in frigorifero. È possibile portarla con sé a temperatura ambiente (sotto 30°C) fino a 4 settimane.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene NovoRapid

- Il principio attivo è insulina aspart. Ogni ml contiene 100 unità di insulina aspart. Ogni penna pre-riempita contiene 300 unità di insulina aspart in 3 ml di soluzione iniettabile
- Gli eccipienti sono: glicerolo, fenolo, metacresolo, zinco cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di NovoRapid e contenuto della confezione

NovoRapid si presenta come soluzione iniettabile.

Confezioni da 1, 5 e 10 penne preriempite da 3 ml. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La soluzione è limpida, incolore e acquosa.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danimarca

Ora giri il foglio per le informazioni su come usare la sua InnoLet.

Questo foglio è stato rivisto l'ultima volta in

Altre fonti di informazione

1

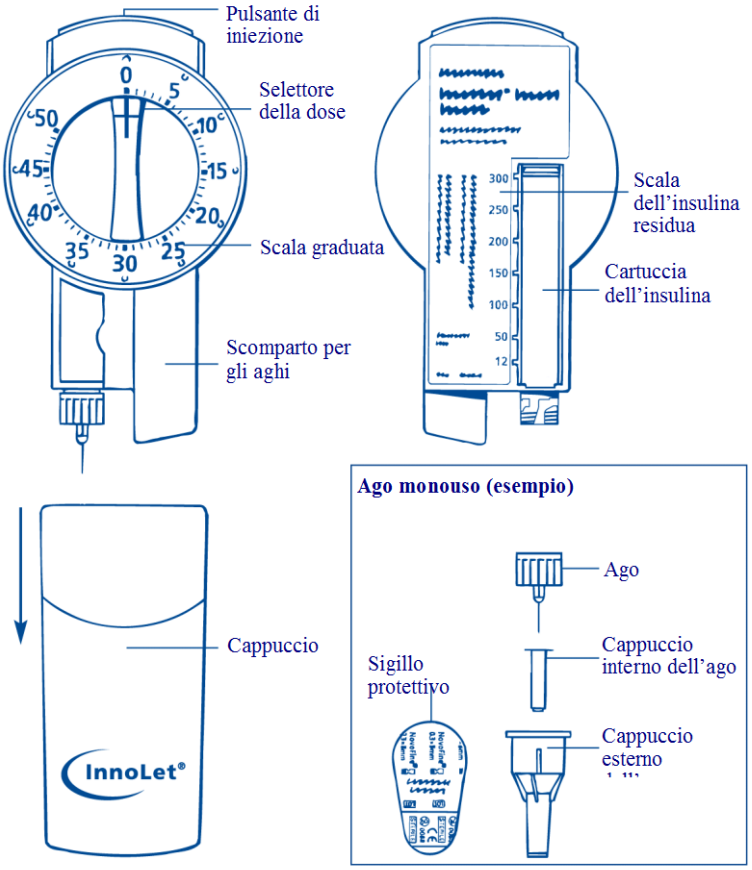
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

1

NOVORAPID soluzione iniettabile in penna pre-riempita. InnoLet. ISTRUZIONI PER L'USO

Legga attentamente le istruzioni che seguono prima di usare la sua NovoRapid InnoLet.

- ► NovoRapid InnoLet è una penna preriempita semplice e compatta per la somministrazione di insulina da 1 a 50 unità con incrementi di 1 unità.
- ► NovoRapid InnoLet è stata progettata per essere utilizzata con aghi NovoFine o NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm.
- ► Porti sempre con sè un dispositivo per la somministrazione di insulina nel caso InnoLet venga persa o danneggiata.



Preparazione dell'iniezione

Controlli l'etichetta per accertarsi che la sua InnoLet contenga il corretto tipo di insulina.
Sfili il cappuccio della penna (come mostrato dalla freccia).

Attaccare l'ago

- Usi sempre un nuovo ago ad ogni iniezione per prevenire la contaminazione
- Prenda un nuovo ago e rimuova il sigillo protettivo
- Avviti perpendicolarmente e fermamente l'ago sulla NovoRapid InnoLet (figura 1**A**)
- Usi sempre un nuovo ago monouso per ogni iniezione. Non pieghi o danneggi l'ago prima dell'uso.
- Sfili il cappuccio grande esterno dell'ago ed il cappuccio interno dell'ago. Conservi il cappuccio grande esterno dell'ago.

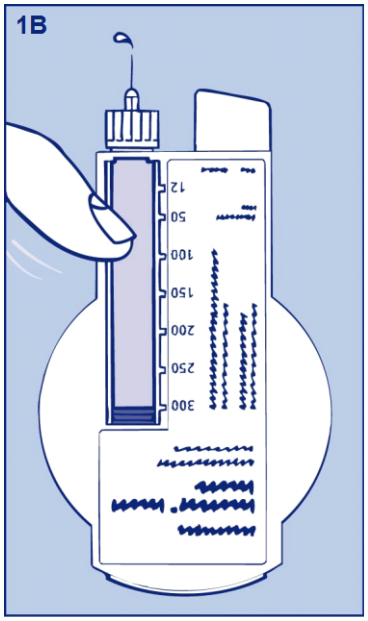
Preparazione per eliminare l'aria prima di ogni iniezione

1

Prima di ogni iniezione nell’ago e nella cartuccia possono accumularsi piccole quantità di aria durante l’uso.
Per evitare di iniettare l’aria e per somministrare la giusta dose di insulina:

- Selezioni 2 unità girando il selettore della dose in senso orario
- Tenga la InnoLet con l’ago rivolto verso l’alto e picchietti delicatamente con le dita per alcune volte la cartuccia dell'insulina (figura 1**B**). In questo modo le bolle d’aria si raccoglieranno nella parte alta della cartuccia.
- Con l’ago rivolto verso l’alto, prema a fondo il pulsante di iniezione. Il selettore della dose si riposiziona sullo 0.
- Dall’estremità dell’ago deve fuoriuscire una goccia di insulina (figura 1**B**). Se ciò non avvenisse cambi l’ago e ripeta la procedura non più di 6 volte.

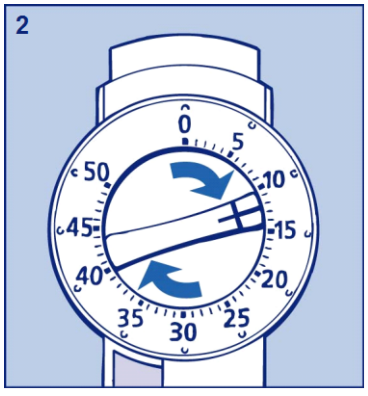
L’ulteriore mancata fuoriuscita di una goccia d’insulina indica che il dispositivo è difettoso e non può essere usato.



Selezione della dose

- Verifichi sempre che il pulsante di iniezione sia premuto a fondo e che il selettore della dose sia posizionato sullo zero
- Selezioni il numero di unità che devono essere iniettate ruotando il selettore in senso orario (figura **2**). Non usi la scala dell’insulina residua per misurare la dose di insulina
- Si sentirà uno scatto per ogni singola unità selezionata. La dose può essere corretta ruotando il selettore in entrambe le direzioni. Non ruoti il selettore verso la dose corretta quando l’ago è nella cute.

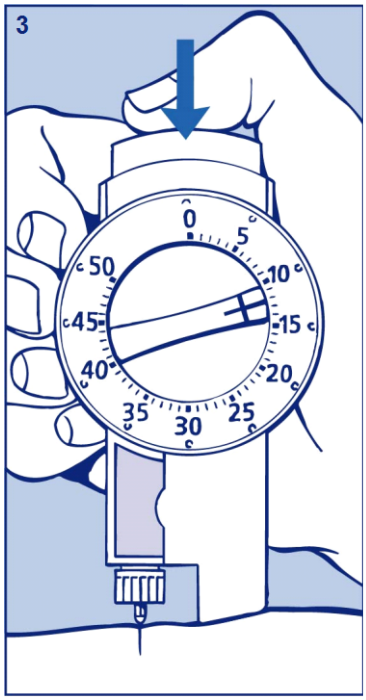
Non è possibile selezionare una dose superiore al numero di unità residue nella cartuccia.



1

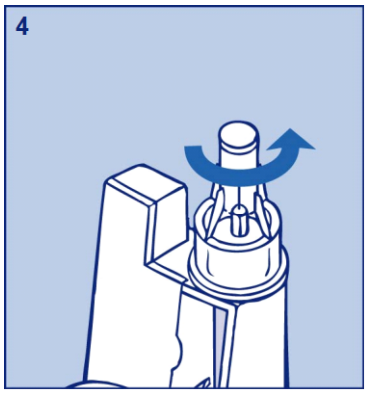
Iniezione

- Inserisca l’ago nella cute. Usi la tecnica di iniezione consigliata dal medico.
- Somministri la dose di insulina spingendo a fondo il pulsante di iniezione (figura **3**). Si sentiranno degli scatti man mano che il selettore torna verso lo 0.
- Dopo l’iniezione, attenda **almeno 6 secondi** prima di estrarre l’ago per assicurare la completa somministrazione della dose.
- Si accerti di non bloccare il selettore della dose durante l’iniezione in quanto questo deve essere libero di ritornare sullo 0 quando viene spinto il pulsante di iniezione.



Rimozione dell’ago

- Infili il cappuccio grande esterno di protezione e sviti l’ago (figura **4**)
- Rimuova l’ago con la dovuta cautela.



Usi un ago nuovo ad ogni iniezione.
Rimuova e getti l’ago dopo ogni iniezione. Conservi sempre InnoLet senza l’ago attaccato. Diversamente il liquido potrebbe fuoriuscire ed essere causa di un dosaggio impreciso.
Personale sanitario, parenti o chiunque si prenda cura di lei dovranno adottare le normali misure precauzionali per la rimozione e lo smaltimento degli aghi per evitare ogni rischio di puntura accidentale.
Getti con la dovuta cautela della NovoRapid InnoLet usata assicurandosi di aver rimosso l’ago.

Gli aghi e InnoLet non devono essere condivisi con altri.

Manutenzione

InnoLet è stata progettata per funzionare in modo accurato e sicuro. Deve essere maneggiata con cura. Se ha subìto urti, è danneggiata o lesionata, c’è il rischio di perdita di insulina.

Non riempia nuovamente InnoLet.
Può pulire esternamente InnoLet con un tampone disinfettante. Non immerga, lavi o lubrifichi la penna per evitare di danneggiarne la penna.

l

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

NovoRapid FlexTouch 100 Unità/ml soluzione iniettabile in penna preriempita
Insulina aspart

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo
- Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico o all'infermiere o al farmacista
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cosa è NovoRapid e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare NovoRapid
3. Come usare NovoRapid
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare NovoRapid
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cosa è NovoRapid e a che cosa serve

NovoRapid è un'insulina moderna (analogo dell'insulina) ad azione rapida. Le insuline moderne sono delle versioni migliorate dell'insulina umana.

NovoRapid è usato per ridurre l'elevato livello di zucchero nel sangue in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi con diabete mellito (diabete). Il diabete è una malattia in cui il corpo non produce insulina sufficiente per il controllo del livello di zucchero nel sangue. Il trattamento con NovoRapid aiuta a prevenire le complicanze del diabete.

NovoRapid inizierà a ridurre il livello dello zucchero nel sangue dopo 10-20 minuti dall'iniezione, il suo effetto massimo si avrà tra 1 e 3 ore dopo l'iniezione e l'effetto durerà per 3-5 ore. A causa di questa breve durata d'azione, NovoRapid normalmente deve essere preso in associazione a preparati insulinici ad azione intermedia o prolungata. Inoltre NovoRapid può essere usato per l'infusione continua in microinfusori.

2. Cosa deve sapere prima di usare NovoRapid

Non usi NovoRapid

- ► Se è allergico all'insulina aspart, o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti di questo medicinale (vedere paragrafo 6, Contenuto della confezione e altre informazioni).
- ► Se avverte i segni premonitori di una crisi ipoglicemica, ovvero un basso livello di zuccheri nel sangue (vedere a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni nel paragrafo 4*).*
- ► Se la FlexTouch gocciola, presenta dei danni o delle spaccature.
- ► Se non è stato conservato correttamente o è stato congelato (vedere paragrafo 5 Come conservare NovoRapid).
- ► Se l'insulina non appare come acqua limpida, incolore e acquosa.

Non usi NovoRapid, se si verifica uno di questi casi. Parli con il medico, l'infermiere o il farmacista per un consiglio.

Prima di usare NovoRapid

► Controlli l'etichetta per accertarsi che si tratti del tipo giusto di insulina.
► Usi sempre un nuovo ago ad ogni iniezione per prevenire le contaminazioni.
► Gli aghi e FlexTouch non devono essere condivisi con altri.

Avvertenze e precauzioni

Alcune condizioni e attività possono influenzare il bisogno di insulina. Consulti il medico:
► Se ha disturbi renali o al fegato o con le ghiandole surrenali, pituitaria e tiroidee.
► Se c'è stato un incremento dell'attività fisica o un cambiamento nella dieta abituale, poiché questo potrebbe influire sul livello dello zucchero nel sangue.
► Se si ammala, continui la terapia con insulina e consulti il medico .
► Se intende effettuare viaggi all'estero, viaggiare in paesi con un diverso fuso orario può far variare il fabbisogno insulinico e gli orari delle iniezioni.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambino al di sotto di 2 anni di età poiché nessuno studio clinico è stato condotto in bambini al di sotto di 2 anni.

Altri medicinali e NovoRapid

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.
Alcuni medicinali influenzano il modo in cui lo zucchero nel sangue agisce nel nostro corpo e possono far variare il fabbisogno insulinico. Di seguito sono elencati i più importanti medicinali in grado di influenzare il trattamento insulinico.

<u>Il livello di zucchero nel sangue potrebbe abbassarsi (ipoglicemia), se assume:</u>
- Altri medicinali per il trattamento del diabete
- Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO) (usati per trattare la depressione)
- Beta-bloccanti (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta)
- Inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE-inibitori, usati per il trattamento di alcune patologie cardiache o della pressione sanguigna alta)
- Salicilati (usati per alleviare il dolore e abbassare la febbre)
- Steroidi anabolizzanti (come il testosterone)
- Sulfonamidi (usati per il trattamento delle infezioni).

<u>Il livello di zucchero nel sangue potrebbe aumentare (iperglicemia), se assume:</u>
- Contraccettivi orali (pillole per il controllo delle nascite)
- Tiazidi (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta o dell'eccessiva ritenzione idrica)
- Glucocorticoidi (come il "cortisone" usato per il trattamento delle infiammazioni)
- Ormoni tiroidei (usati per trattare le patologie della ghiandola della tiroide)
- Simpaticomimetici, come epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina, usati per il trattamento dell'asma
- Ormone della crescita (medicinale usato per stimolare la crescita scheletrica e somatica e che influisce significativamente sui processi metabolici del corpo)
- Danazolo (medicinale che agisce sull'ovulazione).

Octreotide e lancreotide (usati per il trattamento dell'acromegalia, un raro disturbo ormonale che solitamente si presenta in adulti di mezza età, causato da un'eccessiva produzione dell'ormone della crescita dell'ipofisi) potrebbero aumentare o diminuire il livello di zucchero nel sangue.

I beta-bloccanti (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta) possono indebolire o sopprimere completamente i sintomi premonitori che possono aiutarla a riconoscere un basso livello

dello zucchero nel sangue.

Pioglitazone (compresse usate per il trattamento del diabete di tipo 2)
Alcuni pazienti affetti da diabete di tipo 2 di lunga durata e con disturbi cardiaci o precedente ictus che sono stati trattati con pioglitazone e insulina, hanno manifestato insufficienza cardiaca. Informi il medico immediatamente se manifesta segni di insufficienza cardiaca come respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Se ha assunto uno qualsiasi dei medinali elencati, informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

Bere alcool e assumere NovoRapid

► Se assume alcool, il fabbisogno di insulina può cambiare poiché il livello di zucchero nel sangue può aumentare o diminuire. Si raccomanda un attento controllo.

Gravidanza e allattamento

► Se è in corso una gravidanza, sospetta o sta programmando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. NovoRapid può essere utilizzato durante la gravidanza. Il fabbisogno insulinico può richiedere un aggiustamento durante la gravidanza e dopo il parto. E' importante controllare accuratamente il diabete, in particolare prevenire gli episodi ipoglicemici, anche per la salute del bambino.
► Non ci sono restrizioni al trattamento con NovoRapid durante l'allattamento.

Consulti il medico, l'infermiere o il farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale durante la gravidanza o l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

► Contatti il medico circa l'opportunità di guidare o utilizzare macchinari:
• se ha frequenti episodi di ipoglicemia
• se le è difficile riconoscere i segni premonitori dell'ipoglicemia.

Se la glicemia è alta o bassa, la capacità di concentrazione e di reazione può essere condizionata, e di conseguenza anche la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tenga presente che potrebbe mettere in pericolo se stesso o gli altri.

NovoRapid inizia ad agire rapidamente pertanto se c'è una ipoglicemia, questa si potrebbe presentare più precocemente dopo l'iniezione rispetto all'insulina umana solubile.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di NovoRapid

NovoRapid contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, vale a dire che NovoRapid è essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare NovoRapid

Dose e quando assumere insulina

Usi sempre l'insulina secondo la prescrizione del medico e segua attentamente i suoi consigli. Se non è sicuro consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.

NovoRapid è generalmente assunto subito prima i pasti. Mangi un pasto o uno snack entro 10 minuti dall'iniezione per evitare un basso livello di zucchero nel sangue. Se necessario, NovoRapid può essere somministrato subito dopo un pasto. Vedere per informazione Come e dove iniettare.

1

Non cambi l’insulina a meno che il medico non le dica di farlo.Se il medico ha cambiato il tipo o la marca di insulina da lei utilizzata potrebbe essere necessario un aggiustamento posologico da parte del medico stesso.

Uso nei bambini e adolescenti

NovoRapid può essere usato in bambini e adolescenti dall’età di due anni in poi invece di insulina umana solubile quando si preferisce un inizio rapido dell’azione. Ad esempio quando è difficile dosare il bambino in rapporto ai pasti.

Nessuno studio clinico con NovoRapid è stato condotto in bambini al di sotto di 2 anni. Pertanto usi NovoRapid in bambini al di sotto di questa età solo se il medico le ha detto specificatamente di farlo.

Uso in gruppi particolari di pazienti

Se ha insufficienza renale o del fegato, o se ha più di 65 anni, occorre monitorare lo zucchero nel sangue regolarmente e parlare con il medico dell’aggiustamento della dose di insulina.

Come e dove iniettare

NovoRapid si somministra per iniezione sotto la pelle (uso sottocutaneo) o per infusione continua con microinfusori. La somministrazione con microinfusori richiede dettagliate istruzioni da parte del personale sanitario. Non inietti mai l’insulina direttamente in vena (via endovenosa) o nel muscolo (intramuscolare). Se necessario NovoRapid può essere somministrato direttamente in vena, ma questo deve essere fatto esclusivamente da personale sanitario.

Ad ogni iniezione, vari il sito di iniezione entro la particolare area della pelle che usa solitamente. Questo può ridurre il rishio di sviluppare noduli o avvallamenti cutanei (vedere paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati). Le migliori zone per praticarsi l’iniezione sono: l’addome, la parte anteriore del braccio o la parte anteriore della coscia. L’insulina agirà più rapidamente se iniettata nell’addome. Controlli sempre regolarmente la glicemia.

Come usare NovoRapid FlexTouch

NovoRapid FlexTouch è una penna usa e getta preriempita, codificata da un colore, che contiene insulina aspart.

Legga attentamente le istruzioni per l’uso presenti in questo foglio illustrativo. Deve usare la penna nel modo descritto nelle Istruzioni per l’Uso.

Si assicuri sempre di usare la giusta penna prima di iniettare l’insulina.

Se prende più insulina di quanto deve

Se prende troppa insulina il livello di zucchero nel sangue si abbassa troppo (ipoglicemia).
Vedere a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni nel paragrafo 4.

Se dimentica di prendere la sua insulina

Se dimentica di prendere l’insulina il livello di zucchero nel sangue diventa troppo alto (iperglicemia).
Vedere c) Effetti del diabete nel paragrafo 4.

Se interrompe il trattamento con la sua insulina

Non interrompa il trattamento con l’insulina senza averne parlato con il medico, che le dirà che cosa bisogna fare. Questo potrebbe portare ad un elevato livello di zucchero nel sangue (grave iperglicemia) e a chetacidosi. Vedere c) Effetti del diabete nel paragrafo 4.

Se ha qualsiasi altra domanda sull'uso di questo prodotto, chieda al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni

Il basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia) è un effetto indesiderato molto comune. Si può verificare in 1 persona su 10.

Potrebbe avere un basso livello di zucchero nel sangue se:
- Inietta troppa insulina.
- Mangia troppo poco o salta i pasti.
- Fa più attività fisica del solito.
- Assume alcool (vedere Bere alcool e assumere NovoRapid nel paragrafo 2).

Sintomi premonitori di un basso livello di zucchero nel sangue: sudorazione fredda; pelle fredda e pallida; mal di testa; battito cardiaco accelerato; sensazione di malessere; molta fame; disturbi visivi temporanei; sonnolenza; stanchezza e debolezza inusuali; nervosismo o tremore; ansia; stato confusionale; difficoltà di concentrazione.

Una grave ipoglicemia può portare alla perdita di coscienza. Se una grave ipoglicemia prolungata non è trattata, può causare un danno cerebrale (transitorio o permanente) fino al decesso. Può riprendere conoscenza più velocemente con un'iniezione dell'ormone glucagone effettuata da qualcuno che sa come usarlo. Se le viene somministrato glucagone avrà bisogno di glucosio o di uno spuntino dolce appena riprende conoscenza. Se non risponde al trattamento con glucagone dovrà essere trasportato in ospedale.

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è basso:
- ► Se lo zucchero nel sangue è troppo basso, mangi zollette di zucchero o un altro snack ad alto contenuto in zucchero (caramelle, biscotti, succo di frutta). Misuri lo zucchero nel sangue se possibile e poi riposi. Porti sempre con sé zollette di zucchero, caramelle, biscotti o succhi di frutta, da utilizzarsi in caso di necessità.
- ► Quando i sintomi dell'ipoglicemia sono scomparsi o quando la glicemia si è stabilizzata continui il trattamento insulinico.
- ► Se ha un basso livello di zucchero nel sangue può perdere coscienza, se ha avuto bisogno dell'iniezione di glucagone, o se ha molti episodi di basso livello di zucchero nel sangue, parli con il medico. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della quantità, degli orari di assunzione dell'insulina, del cibo e dell'attività fisica.

Informi le persone a lei vicine che è diabetico e quali possono essere le conseguenze, compreso il rischio di svenimento a causa di una ipoglicemia. Spieghi che, nel caso in cui dovesse svenire, devono girarla su un fianco e richiedere l'immediato intervento di un medico. È opportuno che non le vengano somministrati cibo o bevande poiché questi potrebbero soffocarla.

Reazione allergica grave a NovoRapid o ad uno dei suoi eccipienti (chiamata reazione allergica sistemica) è un effetto indesiderato può essere un potenziale pericolo di vita. Si può verificare in meno di 1 persona su 10.000.

Contatti immediatamente il medico:
- se i segni di allergia si diffondono ad altre parti dell'organismo
- se improvvisamente avverte uno stato di malessere, e: comincia a sudare; comincia a sentirsi male (vomito); ha difficoltà respiratorie; il battito cardiaco è accelerato; ha le vertigini.

► Se nota uno qualsiasi di questi segni, contatti il medico immediatamente.

b) Elenco di altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati non comuni
Possono interessare meno di 1 persona ogni 100.

Segni di allergia: reazioni allergiche locali.(dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito) al sito di iniezione. Questi sintomi di solito scompaiono entro poche settimane di trattamento. Se i sintomi non scompaiono o si diffondono ad altre parti dell'organismo , si rivolga al medico immediatamente. Vedere anche Reazione allergica grave.

Disturbi visivi: all'inizio del trattamento insulinico potrebbero verificarsi disturbi visivi, ma generalmente si tratta di una reazione temporanea.

Alterazioni nel sito di iniezione (lipodistrofia): il tessuto adiposo sottocutaneo nel sito di iniezione può ridursi (lipoatrofia) oppure ispessirsi (lipoipertrofia). Per ridurre il rischio di sviluppare queste alterazioni della pelle, è utile cambiare il punto di iniezione ad ogni somministrazione. Se nota un avvallamento od un ispessimento cutaneo nel punto di iniezione, informi il medico o l'infermiere. Queste reazioni possono peggiorare o possono far variare l'assorbimento dell'insulina se iniettata in tal punto.

Articolazioni gonfie: all'inizio del trattamento insulinico, la ritenzione idrica può provocare gonfiore intorno alle caviglie e ad altre articolazioni. Si tratta di un fenomeno che presto scompare. In caso contrario, contatti il medico.

Retinopatia diabetica (un disturbo dell'occhio legato al diabete che può portare alla perdita della vista): se ha la retinopatia diabetica e la glicemia migliora molto velocemente, la retinopatia potrebbe peggiorare. Si informi presso il medico.

Effetti indesiderati rari
Possono interessare meno di 1 persona ogni 1000.

Neuropatia periferica (dolore dovuto a danni ai nervi): un rapido miglioramento del livello di zucchero nel sangue può indurre a dolore dei nervi, ciò è chiamato neuropatia periferica e scompare spontaneamente.

Segnalazioni di effetti indesiderati

Se compare uno degli effetti indesiderati, informi il medico, l'infermiere o il farmacista. Ciò include anche un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

c) Altri effetti del diabete

Elevato livello di zucchero nel sangue (iperglicemia)

Potrebbe avere un elevato livello di zucchero nel sangue se:
- Non ha iniettato abbastanza insulina.
- Ha dimenitcato di assumere insulina o ne ha interrotto l'assunzione.
- Assume ripetutamente meno insulina del necessario.
- Ha un'infezione o la febbre.
- Mangia più del solito.
- Fa meno attività fisica del solito.

Sintomi premonitori di un elevato livello di zucchero nel sangue:
I sintomi premonitori appaiono gradualmente. Includono: emissione di una quantità di urina superiore alla norma; sete; perdita di appetito; sensazione di malessere (nausea o vomito); sensazione di sonnolenza o stanchezza; pelle secca, arrossata; bocca secca e alito fruttato (acetone).

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è alto:
- ► Se avverte uno di questi sintomi: controlli la glicemia, se può, controlli l'eventuale presenza di chetoni nelle urine e contatti immediatamente un medico.
- ► Questi possono essere i sintomi di una condizione molto grave chiamata chetoacidosi diabetica (accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta metabolizzando grasso invece di zucchero). Se non trattata, potrebbe portare al coma diabetico ed eventualmente al decesso.

5. Come conservare NovoRapid

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della FlexTouch e sulla confezione, dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
Tenga sempre il cappuccio sulla FlexTouch quando non in uso per proteggerla dalla luce.
NovoRapid deve essere protetto da eccessivo calore e dalla luce.

Prima dell'apertura: NovoRapid FlexTouch non in uso deve essere conservata in frigorifero a 2°C - 8°C, lontano da elementi refrigeranti. Non congelare.

Durante l'uso o trasportata come scorta: NovoRapid FlexTouch in uso o trasportata come scorta non deve essere conservata in frigorifero. È possibile portarla con sé a temperatura ambiente (sotto 30°C) fino a 4 settimane.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene NovoRapid

- Il principio attivo è insulina aspart. Ogni ml contiene 100 unità di insulina aspart. Ogni penna pre-riempita contiene 300 unità di insulina aspart in 3 ml di soluzione iniettabile.
- Gli eccipienti sono: glicerolo, fenolo, metacresolo, zinco cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di NovoRapid e contenuto della confezione

NovoRapid si presenta come soluzione iniettabile.

Confezioni da 1 (con o senza aghi), 5 (senza aghi) o una confezione multipla (senza aghi) da 2 x 5 (senza aghi) penne preriempite da 3 ml. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La soluzione è limpida, incolore e acquosa.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore:

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danimarca

Ora giri il foglio per le informazioni su come usare la sua FlexTouch.

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta in

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

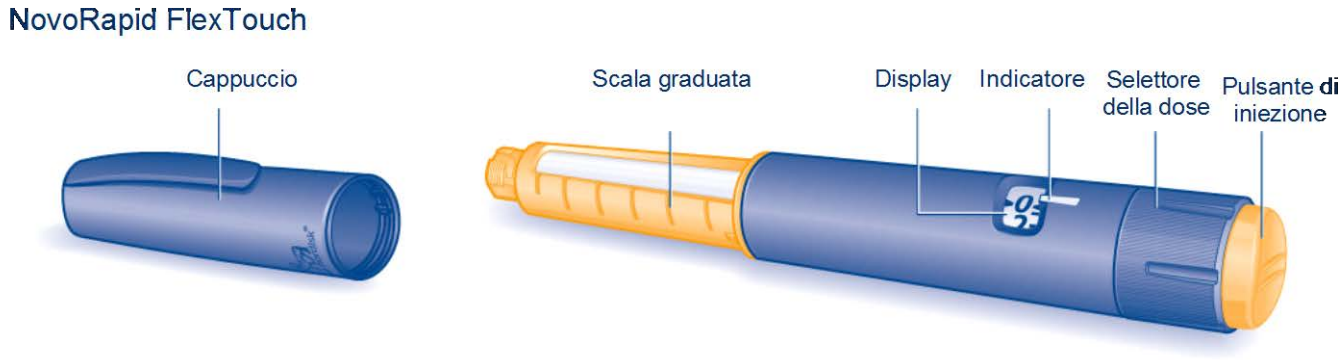
1

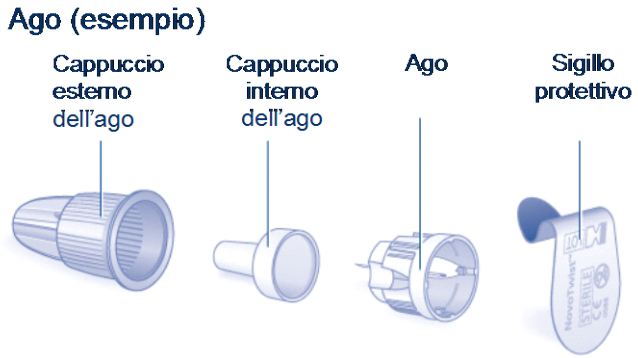
Istruzioni su come usare NovoRapid FlexTouch

Legga attentamente le istruzioni che seguono prima di usare la sua NovoRapid FlexTouch. Usi l'etichetta colorata per assicurarsi che la sua FlexTouch contenga il corretto tipo di insulina.

NovoRapid FlexTouch è una penna preriempita facile da usare con un pulsante di iniezione morbido.

NovoRapid FlexTouch contiene 300 unità di insulina ed è possibile selezionare una dose compresa tra 1 e 80 unità con incrementi di 1 unità. NovoRapid FlexTouch è stata progettata per essere utilizzata con aghi monouso NovoFine o NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm.

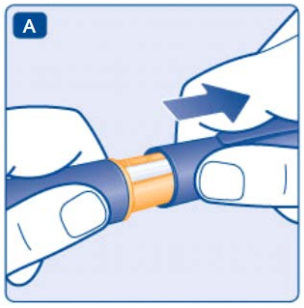




Preparazione della penna NovoRapid FlexTouch

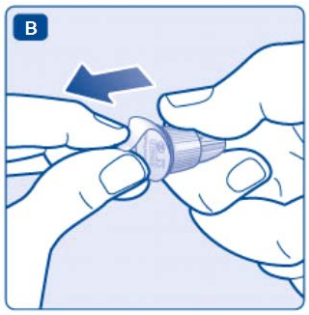
Controlli l'etichetta colorata per accertarsi che la sua NovoRapid FlexTouch contenga il corretto tipo di insulina.

A Sfili il cappuccio della penna.

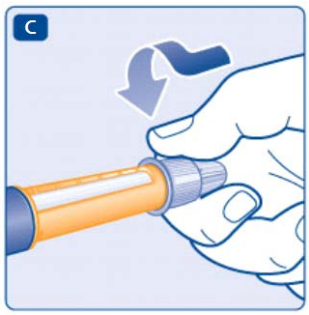


B Prenda un ago monouso nuovo e rimuova il sigillo protettivo.

1



C Avviti l’ago dritto sulla penna. Si assicuri che l’ago sia avvitato saldamente.

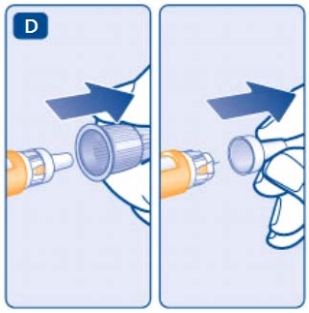


D Sfili il cappuccio esterno dell’ago e lo conservi.
Ne avrà bisogno dopo l’iniezione per rimuovere in sicurezza l’ago dalla penna.

Sfili il cappuccio interno dell’ago e lo getti via.

Se tenta di rimetterlo, potrebbe accidentalmente farsi male con l’ago.

Una goccia di insulina potrebbe comparire sulla punta dell’ago. Ciò è normale.



- Usi sempre un ago nuovo ad ogni iniezione per prevenire contaminazioni e ostruzioni degli aghi
- Non curvi o danneggi l’ago.

Controllo del flusso dell’insulina

Prima di ogni iniezione, per evitare di iniettare l’aria e per somministrare la giusta dose di insulina:

E Ruoti il selettore della dose e selezioni 2 unità.

1

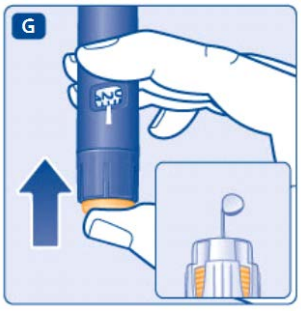
F Tenga la penna con l’ago rivolto verso l’alto.

Picchietti con il dito la punta della penna per alcune volte in modo che le bolle d’aria si raccolgano sulla sommità.

G Prema il pulsante di iniezione con il pollice fino a quando il display torna sullo zero. L’indicatore si riposiziona sullo 0. Una goccia di insulina appare sulla punta dell’ago.

Se ciò non avviene, ripeta i punti da E a G fino a 6 volte. Se la goccia di insulina non appare dopo questi tentativi, cambi l’ago e ripeta i punti da E a G ancora una volta.

Non usi la penna se una goccia di insulina non appare ancora.



- Si assicuri sempre che una goccia appaia sulla punta dell’ago prima dell’iniezione.

Selezione della dose

Usi il selettore della dose sulla penna NovoRapid FlexTouch per assicurare una corretta e facile selezione della dose. E’ possibile selezionare fino a 80 unità per dose.

H Selezioni la dose di cui ha bisogno. E’ possibile ruotare il selettore della dose avanti e indietro. Si fermi quando il corretto numero di unità è allineato all’indicatore.

Il selettore della dose emette un rumore (click) diverso se ruotato in avanti, indietro o se supera

1

il numero di unità residue.

Quando la penna contiene meno di 80 unità, il display visualizza il numero di unità residue.

- Quanta insulina è rimasta?

  E’ possibile usare la scala graduata per vedere approssimativamente quanta insulina è rimasta nella penna.

  Può usare il display per vedere esattamente quanta insulina è rimasta nella penna – se la penna contiene meno di 80 unità: ruoti il selettore della dose fino a quando il display non si ferma. Il numero che si allinea con l’indicatore mostra quante unità sono rimaste.

- Non usi mai i click della penna per contare il numero di unità che **seleziona**. Solo il display e l’indicatore mostrano l’esatto numero di unità.

- Non usi mai la scala graduata per misurare quanta insulina iniettare. Solo il display e l’indicatore mostrano l’esatto numero di unità.

Iniettare la dose

Usi la tecnica corretta di iniezione per assicurarsi di somministrare la dose intera

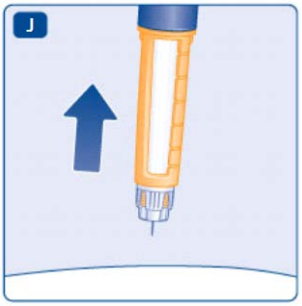
I Inserisca l’ago nella cute come le ha mostrato il medico o l’infermiere. Si assicuri di vedere il display. Spinga il pulsante di iniezione fino a che l’indicatore non raggiunga lo 0. Il numero 0 si allinea con l’indicatore e può sentire o percepire un click.

- Dopo che il display è tornato sullo zero, lasci l’ago sotto la cute **per almeno 6 secondi** per assicurarsi di aver iniettato l’intera dose.

1

J Rimuova l’ago dalla cute.

Dopo ciò, potrebbe vedere una goccia di insulina sulla punta dell’ago. Ciò è normale e non ha alcuno effetto sulla dose somministrata.

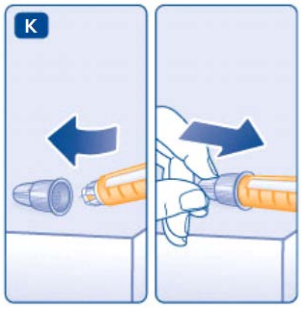


- Rimuova sempre e getti l’ago dopo ogni inezione per prevenire il blocco degli aghi. Se l’ago è bloccato, **non** assumerà l’intera dose.

K Porti la punta dell’ago nel cappuccio esterno dell’ago appoggiato su una superficie piana. Non tocchi l’ago o il cappuccio.

Quando l’ago è coperto, prema completamente il cappuccio esterno facendo attenzione e poi sviti l’ago. Getti l’ago con attenzione e rimetta il cappuccio dopo ogni uso.

Quando la penna è vuota, la getti senza l’ago attaccato come da istruzioni del medico, dell’infermiere, del farmacista o dell’autorità sanitaria locale.



- Non usi mai i click per contare il numero di unità da iniettare. Solo il display e l’indicatore mostrano il numero esatto delle unità.

1

- Non tocchi mai il display durante l’iniezione poichè questo potrebbe bloccare l’iniezione.
- Non rimetta mai il cappuccio interno dell’ago dopo averlo rimosso dall’ago. Questo riduce il rischio di ferirsi con l’ago.
- Conservi sempre la penna senza l’ago attaccato. Ciò per prevenire contaminazioni, infezioni e assicurare un accurato dosaggio.

Manutenzione della sua penna NovoRapid FlexTouch

La sua penna NovoRapid FlexTouch è accurata e sicura da usare. Tuttavia deve fare attenzione a quanto segue:

- Non faccia cadere la penna e non la faccia urtare contro superfici dure. Se la fa cadere o ha il sospetto che qualcosa non sia corretto, avviti sempre un nuovo ago monouso e verifichi il flusso di insulina prima dell’iniezione.
- Non cerchi di riempire nuovamente la penna - è una penna pre-riempita.
- Non cerchi di riparare o smontare la sua penna.
- Non esponga la penna a polvere, sporco o qualsiasi tipo di liquido.
- Non cerchi di lavare, immergere o lubrificare la penna. Se necessario, la pulisca con un detergente neutro su un panno inumidito.
- Legga il paragrafo 5 Come conservare NovoRapid in questo foglio illustrativo per le informazioni su come conservare la penna.
- **Informazioni importanti.**
- Porti sempre con sé una NovoRapid FlexTouch in più in caso dovesse perdere o danneggiare la penna in uso. Porti anche aghi monouso nuovi.
- Tenga sempre la penna e gli aghi fuori dalla portata degli altri, specialmente di bambini.
- Ghi aghi e NovoRapid FlexTouch non devono essere condivisi con altri.
- Occorre prestare molta attenzione nel manipolare gli aghi per evitare punture accidentali.

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

NovoRapid PumpCart 100 unità/ml soluzione iniettabile in penna preriempita
Insulina aspart

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo
- Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico o all'infermiere o al farmacista
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i loro sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cosa è NovoRapid PumpCart e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare NovoRapid PumpCart
3. Come usare NovoRapid PumpCart
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare NovoRapid PumpCart
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cosa è NovoRapid PumpCart e a che cosa serve

NovoRapid è un'insulina moderna (analogo dell'insulina) ad azione rapida. Le insuline moderne sono una versione migliorata dell'insulina umana.

NovoRapid è usato per ridurre l'elevato livello di zucchero nel sangue in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi con diabete mellito (diabete). Il diabete è una malattia in cui il corpo non produce insulina sufficiente per il controllo del livello di zucchero nel sangue. Il trattamento con NovoRapid aiuta a prevenire le complicanze del diabete.

NovoRapid PumpCart si usa con un microinfusore e copre l'intero fabbisogno insulinico giornaliero: sia l'insulina necessaria a coprire tutto il giorno (basale) che quella ai pasti (bolo).
Prima di usare NovoRapid PumpCart deve aver ricevuto adeguate istruzioni da parte del medico o dell'infermiere.

Fabbisogno dell'insulina basale (intero giorno): quando utilizza NovoRapid PumpCart con un microinfusore, l'insulina è costantemente somministrata per coprire la richiesta di insulina basale. Se cambia il settaggio dell'insulina basale, gli effetti inizieranno a farsi sentire entro 10-20 minuti. Se interrompe l'azione del microinfusore, l'effetto dell'insulina durerà da 3 a 5 ore. Prima di fissare o modificare la quantità di insulina basale, legga attentamente il libretto di istruzione del microinfusore (guida per l'utilizzatore).

Fabbisogno del bolo di insulina (pasti): NovoRapid inizierà ad abbassare il livello di zucchero nel sangue entro 10-20 minuti dall'inizio della somministrazione del bolo (vedere paragrafo 3, Come usare NovoRapid PumpCart, per ulteriori informazioni su come regolare la dose del bolo di insulina) . L'effetto massimo si avrà tra 1 e 3 ore dopo la somministrazione del bolo e durerà per 3-5 ore.

2. Cosa deve sapere prima di usare NovoRapid PumpCart

Non usi NovoRapid PumpCart

- ► Se è allergico all'insulina aspart o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti di questo medicinale (vedere paragrafo 6, Contenuto della confezione e altre informazioni).
- ► Se avverte i segni premonitori di una crisi ipoglicemica, ovvero un basso livello di zuccheri nel sangue (vedere a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni nel paragrafo 4*)*.
- ► Se la cartuccia o il dispositivo contenente la cartuccia gocciola, presenta dei danni o delle spaccature.
- ► Se non è stato conservato correttamente o è stato congelato (vedere paragrafo 5 Come conservare NovoRapid PumpCart).
- ► Se l'insulina non appare come acqua limpida, incolore e acquosa.

Non usi NovoRapid PumpCart, se si verifica uno di questi casi. Parli con il medico, l'infermiere o il farmacista per un consiglio.

Prima di usare NovoRapid PumpCart

- ► Controlli l'etichetta per accertarsi che si tratti del tipo giusto di insulina
- ► Controlli sempre la cartuccia, incluso lo stantuffo di gomma alla base della cartuccia. Non la usi se vede qualsiasi tipo di perdita o danneggiamento o se lo stantuffo è oltre la banda bianca posta alla base della cartuccia. Ciò potrebbe causare la perdita di insulina.Se sopetta che la cartuccia sia danneggiata, la riconsegni al fornitore.
- ► Il set di infusione (tubo e aghi) e NovoRapid PumpCart non devono essere condivisi con altri.

Avvertenze e precauzioni

Alcune condizioni e attività possono influenzare il bisogno di insulina. Consulti il medico:
- ► Se ha disturbi renali o al fegato o con le ghiandole surrenali, pituitaria e tiroidee.
- ► Se c'è stato un incremento dell'attività fisica o un cambiamento nella dieta abituale, poiché questo potrebbe influire sul livello dello zucchero nel sangue.
- ► Se si ammala, continui la terapia con insulina e consulti il medico.
- ► Se intende effettuare viaggi all'estero, viaggiare in paesi con un diverso fuso orario può far variare il fabbisogno insulinico e gli orari delle iniezioni.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambino al di sotto di 2 anni di età poiché nessuno studio clinico è stato condotto in bambini al di sotto di 2 anni.

Altri medicinali e NovoRapid PumpCart

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.
Alcuni medicinali influenzano il modo in cui lo zucchero nel sangue agisce nel nostro corpo e possono far variare il fabbisogno insulinico. Di seguito sono elencati i più importanti medicinali in grado di influenzare il trattamento insulinico.

<u>Il livello di zucchero nel sangue potrebbe abbassarsi (ipoglicemia), se assume:</u>
- Altri medicinali per il trattamento del diabete
- Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO) (usati per trattare la depressione)
- Beta-bloccanti (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta)
- Inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE-inibitori, usati per il trattamento di alcune patologie cardiache o della pressione sanguigna alta)
- Salicilati (usati per alleviare il dolore e abbassare la febbre)
- Steroidi anabolizzanti (come il testosterone)
- Sulfonamidi (usati per il trattamento delle infezioni).

<u>Il livello di zucchero nel sangue potrebbe aumentare (iperglicemia), se assume:</u>

- Contraccettivi orali (pillole per il controllo delle nascite)
- Tiazidi (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta o dell'eccessiva ritenzione idrica)
- Glucocorticoidi (come il "cortisone" usato per il trattamento delle infiammazioni)
- Ormoni tiroidei (usati per trattare le patologie della ghiandola della tiroide)
- Simpaticomimetici, come epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina, usati per il trattamento dell'asma
- Ormone della crescita (medicinale usato per stimolare la crescita scheletrica e somatica e che influisce significativamente sui processi metabolici del corpo)
- Danazolo (medicinale che agisce sull'ovulazione).

Octreotide e lancreotide (usati per il trattamento dell'acromegalia, un raro disturbo ormonale che solitamente si presenta in adulti di mezza età, causato da un'eccessiva produzione dell'ormone della crescita dell'ipofisi) potrebbero aumentare o diminuire il livello di zucchero nel sangue.

I beta-bloccanti (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta) possono indebolire o sopprimere completamente i sintomi premonitori che possono aiutarla a riconoscere un basso livello dello zucchero nel sangue.

Pioglitazone (compresse usate per il trattamento del diabete di tipo 2)
Alcuni pazienti affetti da diabete di tipo 2 di lunga durata e con disturbi cardiaci o precedente ictus che sono stati trattati con pioglitazone e insulina, hanno manifestato insufficienza cardiaca. Informi il medico immediatamente se manifesta segni di insufficienza cardiaca come respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Se ha assunto uno qualsiasi dei medinali elencati, informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

Bere alcool e assumere NovoRapid

► Se assume alcool, il fabbisogno di insulina può cambiare poiché il livello di zucchero nel sangue può aumentare o diminuire. Si raccomanda un attento controllo.

Gravidanza e allattamento

► Se è in corso una gravidanza, sospetta o sta programmando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. NovoRapid può essere utilizzato durante la gravidanza. Il fabbisogno insulinico può richiedere un aggiustamento durante la gravidanza e dopo il parto. E' importante controllare accuratamente il diabete, in particolare prevenire gli episodi ipoglicemici, anche per la salute del bambino.
► Non ci sono restrizioni al trattamento con NovoRapid durante l'allattamento.

Consulti il medico, l'infermiere o il farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale durante la gravidanza o l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

► Contatti il medico circa l'opportunità di guidare o utilizzare macchinari:
- se ha frequenti episodi di ipoglicemia
- se le è difficile riconoscere i segni premonitori dell'ipoglicemia.

Se la glicemia è alta o bassa, la capacità di concentrazione e di reazione può essere condizionata, e di conseguenza anche la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tenga presente che potrebbe mettere in pericolo se stesso o gli altri.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di NovoRapid

NovoRapid contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, vale a dire che NovoRapid è essenzialmente "senza sodio".

1

3. Come usare NovoRapid PumpCart

Dose e quando assumere insulina

Usi sempre l'insulina e regoli la dose dell'insulina basale (intero giorno) e del bolo (pasti) secondo le indicazioni del medico. Se non è sicuro, consulti il medico, l'infermiere o il farmacista. Il bisogno di bolo di insulina (pasti) deve essere regolato sulla base del livello di glicemia misurato e della quantità di cibo assunta.Mangi o prenda uno snack entro 10 minuti dalla dose di bolo per evitare un basso livello di zucchero nel sangue. Se necessario, il bolo può essere somministrato subito dopo un pasto.

Non cambi l'insulina a meno che il medico non le dica di farlo. Se il medico ha cambiato il tipo o la marca di insulina da lei utilizzata potrebbe essere necessario un aggiustamento posologico da parte del medico stesso**.**

Uso nei bambini e adolescenti

NovoRapid può essere usato in bambini e adolescenti dall'età di 2 anni in poi.

Uso in gruppi particolari di pazienti

Se ha insufficienza renale o del fegato, o se ha più di 65 anni, occorre monitorare lo zucchero nel sangue regolarmente e parlare con il medico dell'aggiustamento della dose di insulina.

Come e dove iniettare

NovoRapid PumpCart è usato per l'iniezione sotto la pelle (uso sottocutaneo) con un microinfusore. Non inietti mai l'insulina direttamente in vena (via endovenosa) o nel muscolo (intramuscolare). Se necessario NovoRapid può essere somministrato direttamente in vena, ma questo deve essere fatto esclusivamente da personale sanitario.

Prima di usare NovoRapid PumpCart con il microinfusore, deve aver ricevuto istruzioni sull'uso del microinfusore e informazioni su qualsiasi azione che deve essere presa in caso di malattia, livello troppo alto o troppo basso di zucchero nel sangue o malfunzionamento del microinfusore. Segua sempre le istruzioni e i consigli del medico nell'utilizzo di NovoRapid PumpCart con il microinfusore.

Generalmente la zona per praticarsi la somministrazione di insulina è l'addome. In alternativa, se consigliato dal medico, può usare la coscia o la parte superiore del braccio. Quando cambia il set di infusione (tubo e ago), si assicuri di variare il sito di iniezione. Questo può ridurre il rishio di sviluppare noduli o avvallamenti cutanei (vedere paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati). Il cambio del set di infusione deve esser fatto secondo le istruzioni presenti nella guida fornita all'interno del set di infusione.

Quando usa un microinfusore

E' consigliabile misurare regolarmente il livello di zucchero nel sangue per trarre il massimo beneficio nella somministrazione di insulina e assicurarsi che il microinfusore funzioni correttamente. Se nota qualsiasi problema contatti il medico.

- ► NovoRapid PumpCart deve essere usato solo con il microinfusore Accu-Chek Insight.
- ► NovoRapid PumpCart è una cartuccia pre-riempita pronta per essere usata direttamente nel microinfusore. Segua il manuale di sitruzioni del microinfusore (guida per l'utilizzatore).
- ► Per assicurare la corretta dose, NovoRapid PumpCart non deve mai essere utilizzato in una penna per la somministrazione di insulina.
- ► Quando utilizzato in un microinfusore, NovoRapid non deve mai essere miscelato con altri medicinali inclusi altri medicinali insulinici.

► Non riempia nuovamente la cartuccia.
► Porti sempre con se una NovoRapid PumpCart di riserva.

Legga attentamente le istruzioni per l'uso presenti in questo foglio illustrativo.

Cosa fare in caso di malfunzionamento del microinfusore

Nel caso in cui il microinfusore non funzioni,si assicuri di avere un metodo alternativo per la somministrazione dell'insulina sotto pelle (ad esempio una penna per iniezione).

Se prende più insulina di quanto deve

Se prende troppa insulina il livello di zucchero nel sangue si abbassa troppo (ipoglicemia). Vedere a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni nel paragrafo 4.

Se dimentica di prendere la sua insulina

Se dimentica di prendere l'insulina il livello di zucchero nel sangue diventa troppo alto (iperglicemia). Vedere c) Effetti del diabete nel paragrafo 4.

Se interrompe il trattamento con la sua insulina

Non interrompa il trattamento con l'insulina senza averne parlato con il medico, che le dirà che cosa bisogna fare. Questo potrebbe portare ad un elevato livello di zucchero nel sangue (grave iperglicemia) e a chetacidosi. Vedere c) Effetti del diabete nel paragrafo 4.

Se ha qualsiasi altra domanda sull'uso di questo prodotto, chieda al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni

Il basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia) è un effetto indesiderato molto comune. Si può verificare in 1 persona su 10.

Potrebbe avere un basso livello di zucchero nel sangue se:
- Inietta troppa insulina.
- Mangia troppo poco o salta i pasti.
- Fa più attività fisica del solito.
- Assume alcool (vedere Bere alcool e assumere NovoRapid nel paragrafo 2).

Sintomi premonitori di un basso livello di zucchero nel sangue: sudorazione fredda; pelle fredda e pallida; mal di testa; battito cardiaco accelerato; sensazione di malessere; molta fame; disturbi visivi temporanei; sonnolenza; stanchezza e debolezza inusuali; nervosismo o tremore; ansia; stato confusionale; difficoltà di concentrazione.

Una grave ipoglicemia può portare alla perdita di coscienza. Se una grave ipoglicemia prolungata non è trattata, può causare un danno cerebrale (transitorio o permanente) fino al decesso. Può riprendere conoscenza più velocemente con un'iniezione dell'ormone glucagone effettuata da qualcuno che sa come usarlo. Se le viene somministrato glucagone avrà bisogno di glucosio o di uno spuntino dolce appena riprende conoscenza. Se non risponde al trattamento con glucagone dovrà essere trasportato in ospedale.

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è basso:
- ► Se lo zucchero nel sangue è troppo basso, mangi zollette di zucchero o un altro snack ad alto contenuto in zucchero (caramelle, biscotti, succo di frutta). Misuri lo zucchero nel sangue se possibile e poi riposi. Porti sempre con sé zollette di zucchero, caramelle, biscotti o succhi di frutta, da utilizzarsi in caso di necessità.
- ► Quando i sintomi dell'ipoglicemia sono scomparsi o quando la glicemia si è stabilizzata continui il trattamento insulinico.
- ► Se ha un basso livello di zucchero nel sangue può perdere coscienza, se ha avuto bisogno dell'iniezione di glucagone, o se ha molti episodi di basso livello di zucchero nel sangue, parli con il medico. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della quantità, degli orari di assunzione dell'insulina, del cibo e dell'attività fisica.

Informi le persone a lei vicine che è diabetico e quali possono essere le conseguenze, compreso il rischio di svenimento a causa di una ipoglicemia. Spieghi che, nel caso in cui dovesse svenire, devono girarla su un fianco e richiedere l'immediato intervento di un medico. È opportuno che non le vengano somministrati cibo o bevande poiché questi potrebbero soffocarla.

Reazione allergica grave a NovoRapid o ad uno dei suoi eccipienti (chiamata reazione allergica sistemica) è un effetto indesiderato può essere un potenziale pericolo di vita. Si può verificare in meno di 1 persona su 10.000.

Contatti immediatamente il medico:
- se i segni di allergia si diffondono ad altre parti dell'organismo
- se improvvisamente avverte uno stato di malessere, e: comincia a sudare; comincia a sentirsi male (vomito); ha difficoltà respiratorie; il battito cardiaco è accelerato; ha le vertigini.
- ► Se nota uno qualsiasi di questi segni, contatti il medico immediatamente.

b) Elenco di altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati non comuni
Possono interessare meno di 1 persona ogni 100.

Segni di allergia: reazioni allergiche locali (dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito) al sito di iniezione. Questi sintomi di solito scompaiono entro poche settimane di trattamento. Se i sintomi non scompaiono o si diffondono ad altre parti dell'organismo , si rivolga al medico immediatamente. Vedere anche Reazione allergica grave.

Disturbi visivi: All'inizio del trattamento insulinico potrebbero verificarsi disturbi visivi, ma generalmente si tratta di una reazione temporanea.

Alterazioni nel sito di iniezione (lipodistrofia): il tessuto adiposo sottocutaneo nel sito di iniezione può ridursi (lipoatrofia) oppure ispessirsi (lipoipertrofia). Per ridurre il rischio di sviluppare queste alterazioni della pelle, è utile cambiare il punto di iniezione ad ogni somministrazione. Se nota un avvallamento od un ispessimento cutaneo nel punto di iniezione, informi il medico o l'infermiere. Queste reazioni possono peggiorare o possono far variare l'assorbimento dell'insulina se iniettata in tal punto.

Articolazioni gonfie: all'inizio del trattamento insulinico, la ritenzione idrica può provocare gonfiore intorno alle caviglie e ad altre articolazioni. Si tratta di un fenomeno che presto scompare. In caso contrario, contatti il medico.

Retinopatia diabetica (un disturbo dell'occhio legato al diabete che può portare alla perdita della vista): Se ha la retinopatia diabetica e la glicemia migliora molto velocemente, la retinopatia potrebbe peggiorare. Si informi presso il medico.

Effetti indesiderati rari
Possono interessare meno di 1 persona ogni 1.000.

Neuropatia periferica (dolore dovuto a danni ai nervi): un rapido miglioramento del livello di zucchero nel sangue può indurre a dolore dei nervi, ciò è chiamato neuropatia periferica e scompare spontaneamente.

Segnalazioni di effetti indesiderati

Se compare uno degli effetti indesiderati, informi il medico, l'infermiere o il farmacista. Ciò include anche un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

c) Altri effetti del diabete

Elevato livello di zucchero nel sangue (iperglicemia)

Potrebbe avere un elevato livello di zucchero nel sangue se:
- Non ha iniettato abbastanza insulina.
- Ha dimenitcato di assumere insulina o ne ha interrotto l'assunzione.
- Assume ripetutamente meno insulina del necessario.
- Ha un'infezione o la febbre.
- Mangia più del solito.
- Fa meno attività fisica del solito.

Sintomi premonitori di un elevato livello di zucchero nel sangue:
I sintomi premonitori appaiono gradualmente. Includono: emissione di una quantità di urina superiore alla norma; sete; perdita di appetito; sensazione di malessere (nausea o vomito); sensazione di sonnolenza o stanchezza; pelle secca, arrossata; bocca secca e alito fruttato (acetone).

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è alto:
- ► Se avverte uno di questi sintomi: controlli la glicemia, se può, controlli l'eventuale presenza di chetoni nelle urine e contatti immediatamente un medico.
- ► Questi possono essere i sintomi di una condizione molto grave chiamata chetoacidosi diabetica (accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta metabolizzando grasso invece di zucchero). Se non trattata, potrebbe portare al coma diabetico ed eventualmente al decesso.

5. Come conservare NovoRapid PumpCart

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione, dopo 'SCAD'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
Tenga sempre la cartuccia all'interno della confezione quando non in uso per proteggerla dalla luce.
NovoRapid PumpCart deve essere protetto da un eccessivo calore e dalla luce durante la conservazione e l'uso.

Prima dell'apertura: NovoRapid PumpCart non in uso deve essere conservata in frigorifero a 2°C - 8°C, lontano da elementi refrigeranti. Non congelare.

Durante l'uso o trasportata come scorta: NovoRapid PumpCart in uso non deve essere conservata in frigorifero. NovoRapid PumpCart trasportata come scorta può essere portata con se fino a 2 settimane sotto 30°C. In seguito può essere usata nel microinfusore Accu-Chek Insight per 7 giorni sotto 37°C. Tenga NovoRapid PumpCart nella confezione fino all'uso, per proteggerla da danneggiamenti. Durante l'uso proteggere sempre la cartuccia dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come

eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene NovoRapid PumpCart

- Il principio attivo è insulina aspart. Ogni ml contiene 100 unità di insulina aspart. Ogni penna pre-riempita contiene 160 unità di insulina aspart in 1,6 ml di soluzione iniettabile.
- Gli eccipienti sono: glicerolo, fenolo, metacresolo, zinco cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di NovoRapid e contenuto della confezione

NovoRapid PumpCart si presenta come soluzione iniettabile.

Confezioni da 5 cartucce e confezioni multiple contenenti 25 (5 confezioni da 5) cartucce da 1,6 ml. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La soluzione è limpida, incolore e acquosa.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danimarca

Ora giri il foglio per le informazioni su come usare la NovoRapid PumpCart.

Questo foglio è stato rivisto l'ultima volta in

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

Istruzioni su come usare NovoRapid PumpCart 1,6 ml cartuccia pre-riempita con il microinfusore Accu-Chek Insight

Legga attentamente le istruzioni che seguono prima di usare NovoRapid PumpCart.

Legga anche il manuale di istruzioni del microinfusore (guida per l'utilizzatore) fornito con il microinfusore Accu-Chek Insight, in particolar modo le avvertenze

– NovoRapid PumpCart è pronta per essere usata direttamente con il microinfusore Accu-Chek Insight.

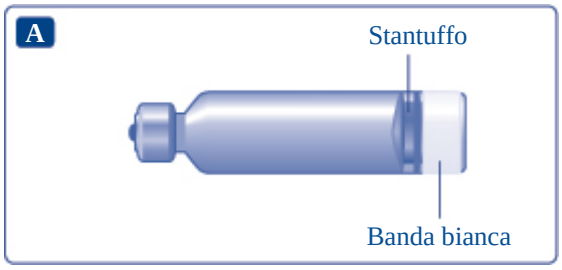
– NovoRapid PumpCart contiene 1.6 ml di insulin aspart, equivalenti a 160 unità.

– NovoRapid PumpCart non deve mai essere miscelato con altri medicinali insulinici.

– Non riempire nuovamente NovoRapid PumpCart.

– Si assicuri di avere sempre NovoRapid PumpCart disponibile come scorta.

– Per assicurare la corretta dose, NovoRapid PumpCart non deve essere usata in una penna per l'insulina.



1. **Prima di inserire la cartucciaNovoRapid PumpCart nel microinfusore**

• Porti NovoRapid PumpCart a temperatura ambiente.

• Estragga NovoRapid PumpCart dalla sua confezione.

• Controlli l'etichetta per assicurarsi che sia NovoRapid PumpCart.

• Controlli la data di scadenza sull'etichetta e sulla confezione esterna.

• Controlli sempre NovoRapid PumpCart. Non la usi, se nota danneggiamenti o perdite o se lo stantuffo è oltre la banda bianca (figura A). Ciò potrebbe causare la perdita di insulina. Se sospetta che NovoRapid PumpCart è danneggiata,, la riporti al suo fornitore.

• Controlli che l'insulina contenuta in NovoRapid PumpCart sia limpida, incolore e acquosa

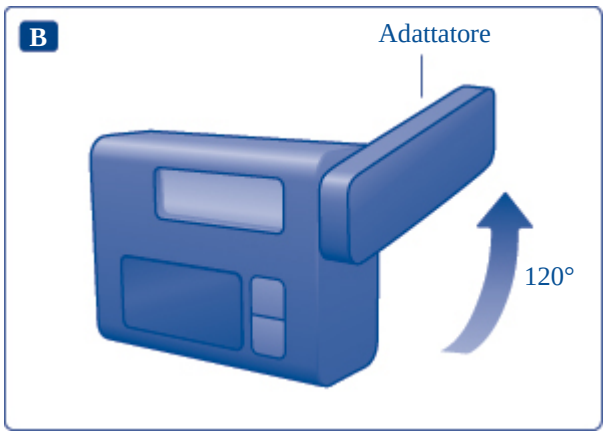
2. Inserimento di una nuova NovoRapid PumpCart cartuccia all'interno del microinfusore Accu-Chek Insight

• Segua le istruzioni mostrate sullo schermo del microinfusore Accu-Chek Insight per inserire una nuova NovoRapid PumpCart cartuccia nel microinfusore Accu-Chek Insight.

• Quando richiesto dal messaggio sullo schermo, ruoti l'adattatore in senso antiorario (figura B).

• Quando ha raggiunto un angolo di 120°, rimuova l'adattatore (figura B).

1



- Segua le istruzioni mostrate sullo schermo del microinfusore Accu-Chek Insight per inserire una nuova NovoRapid PumpCart cartuccia nel microinfusore Accu-Chek Insight.
- Inserire una nuova NovoRapid PumpCart cartuccia. Lo stantuffo va inserito per primo (figura A).
- Riposizionare l’adattatore sul microinfusore Accu-Chek Insight.
- Seguire le istruzioni mostrate sullo schermo del microinfusore Accu-Chek Insight per continuare ad usare il miscroninfusore.

3. Rimozione di una NovoRapid PumpCart cartuccia vuota dal microinfusore Accu-Chek Insight

- Seguire le istruzioni mostrate sullo schermo del microinfusore Accu-Chek Insight per togliere una NovoRapid PumpCart cartuccia vuota dal microinfusore Accu-Chek Insight.
- Quando richiesto dal messaggio sullo schermo, ruoti l’adattatore in senso antiorario (figura B),
- Quando ha raggiunto un angolo di 120°, rimuova l’adattatore (figura B).
- Rimuova la NovoRapid PumpCart cartuccia vuota dall’adattatore.
- Getti la NovoRapid PumpCart cartuccia vuota come inidcato dal medico o dall’infermiere.
- Segua i punti descritti nel paragrafo 1 e 2 per la preparazione e l’inserimento di una nuova NovoRapid PumpCart cartuccia nel microinfusore Accu-Chek Insight.

1